

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Impacto de la HTA preoperatoria en la respuesta  
inflamatoria de los pacientes sometidos a cirugía de resección  
pulmonar**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Eduardo Sánchez Pérez**

**Directores**

**Ignacio Garutti Martínez**  
**Francisco Andrés de la Gala García**

**Madrid**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Investigación Biomédica**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular**



**IMPACTO DE LA HTA PREOPERATORIA EN LA RESPUESTA  
INFLAMATORIA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR**

**Eduardo Sánchez Pérez**

**Madrid 2019**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Investigación Biomédica**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular**



**IMPACTO DE LA HTA PREOPERATORIA EN LA RESPUESTA  
INFLAMATORIA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR**

**Eduardo Sánchez Pérez**

**Bajo la dirección de los doctores**

**Ignacio Garutti Martínez y Francisco Andrés de la Gala García**

**Madrid 2019**





U N I V E R S I D A D  
COMPLUTENSE  
M A D R I D

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña. EDUARDO SÁNCHEZ PÉREZ

con número de DNI/NIE/Pasaporte 50218403L, estudiante en el Programa de Doctorado D9AN - DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

IMPACTO DE LA HTA PREOPERATORIA EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA  
DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR

y dirigida por: IGNACIO GARUTTI MARTÍNEZ  
FRANCISCO ANDRÉS DE LA GALA GARCÍA

### DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 7 de mayo de 2019

Fdo.:

Firmado digitalmente por SANCHEZ PEREZ EDUARDO - 50218403L  
Nombre de reconocimiento (DN):  
c=ES,  
serialNumber=IDCES-50218403L,  
givenName=EDUARDO,  
sn=SANCHEZ PEREZ,  
cn=SANCHEZ PEREZ EDUARDO - 50218403L  
Fecha: 2019.05.07 20:37:31 +02'00'

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



## **Agradecimientos**

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda y el consejo de mis directores y mi tutora, con los cuales estoy en deuda. Con Ignacio Garutti Martínez, por su inestimable e imprescindible apoyo, semilla de este escrito. Con Francisco Andrés De la Gala García por sus correcciones e ideas que me han sido enormemente valiosas. Con Elena Vara Ameigeiras, que con tanto cariño y acierto me ha conducido por los vericuetos del doctorado. Todos ellos han sido fundamentales con sus aportaciones y guía, unas veces de fondo, otras de forma, para que este trabajo saliera adelante.

Debo agradecer a mis compañeros anestesiólogos y cirujanos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón que han participado y ayudado para que el estudio en el que se basa esta tesis haya podido llevarse a cabo, tanto desde el punto de vista clínico como científico.

A mi familia le agradezco todo su amor y cariño que han sido el abono imprescindible y necesario para que alcanzara mis objetivos y los siga alcanzando.

A Clara le agradezco acompañarme en este viaje y en todos, siendo siempre mi pilar fundamental, compañera de alegrías y fatigas, el auténtico faro de mi vida.

A Julia y Martín, que con su luz y alegría impregnan de un nuevo sentido, más bello y trascendente, cualquier labor en la que me embarco.

A Rufo, por su mirada sincera y su lealtad sin límites.

Las Rozas de Madrid, 5 de Mayo de 2019.





## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

$\Delta P$ : incremento de presión

ADH: hormona antidiurética

ATI: Angiotensina I

ATII: Angiotensina II

AKIN: red de daño renal agudo (Acute Kidney Injury Network)

APC: células presentadoras de antígenos;

ARAI: antagonistas del receptor de angiotensina II;

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

AVP: arginina vasopresina

BAL: lavado broncoalveolar

COX: ciclooxigenasa;

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

CPO: complicaciones postoperatorias

CPP: complicaciones pulmonares postoperatorias

Crp: concentración de creatinina plasmática

CRP: cirugía de resección pulmonar;

CVF: capacidad vital forzada

DL: dislipemia

DM: diabetes mellitus

DOCA: acetato de desoxicorticosterona;

ECA: enzima convertidora de la angiotensina

ENaC: canales de sodio epiteliales

eNOS: sintetasa de oxido nítrico endotelial;

EtCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración

FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno

FRA: fracaso renal agudo

GC: gasto cardíaco

HEA: hidroxietilalmidón

HTA: hipertensión arterial crónica;

HTA grado I: grupo de hipertensos grado I

HTA grado II: grupo de hipertensos grado II

HSA: hipertensión sistólica aislada

IC: índice cardíaco  
ECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IFN-γ: interferón gamma;

IL-1: Interleuquina 1

IL-2: Interleuquina 2;

IL-6: Interleuquina 6;

IL-7: interleuquina 7;

IL-10: interleuquina 10;

IL-17: interleuquina 17;

IQ: intercuartil

JAK: quinasa Janus;

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad;

MCP-1 Proteína quimioatrayente de monocitos 1;

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato;

NaCl: cloruro sódico;

NO: ÓXIDO NÍTRICO;

NO HTA: grupo de no hipertensos

NOS: sintetasa del óxido nítrico

LDL: lipoproteínas de baja densidad;

OMS: Organización mundial de la salud

PA: presión arterial

PaCO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de dióxido de carbono

PaFi: Ratio presión arterial oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

PaO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno

PaCO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de dióxido de carbono

PAD: presión arterial diastólica

PAM: presión arterial media

PAS: presión arterial sistólica

PCR: proteína C reactiva

PO: postoperatorio

PRRs: receptores de reconocimiento de patrones;

ROS: especies reactivas de oxígeno;

RAG: genes activadores de la recombinasa;

RVS: resistencias vasculares sistémicas

SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SNC: sistema nervioso central

SNS: sistema nervioso simpático

SNPS: sistema nervioso parasimpático

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

STAT: factor transductor de señales y activador de transcripción.

TCR: receptor específico de las células T;

TFG: tasa de filtración glomerular

TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformador beta

TLR: receptores tipo Toll;

TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa;

UCI: unidad de cuidados intensivos

VUP: ventilación unipulmonar

VEF1: volumen espiratorio forzado al primer minuto;

VILI: daño pulmonar asociado a la ventilación

Vc : Volumen corriente



# ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
MATERIAL Y MÉTODOS .....	2
RESULTADOS .....	3
CONCLUSIONES .....	4
SUMMARY .....	6
INTRODUCTION.....	6
OBJECTIVES .....	7
MATERIAL AND METHODS.....	7
RESULTS .....	8
CONCLUSIONS.....	9
INTRODUCCIÓN .....	11
FISIOPATOLOGÍA DE LA HTA .....	15
Tipos de HTA .....	15
Control fisiológico de la presión arterial.....	17
Papel del sistema nervioso autónomo en el control de la presión arterial.....	17
Tipos de respuestas de control de la presión arterial.....	19
Mecanismos renales de HTA.....	22
Mecanismos vasculares de la HTA .....	25
Mecanismos hormonales de la HTA.....	28



HTA E INMUNIDAD.....	32
Inmunidad innata e HTA.....	33
Sistema nervioso autónomo, inflamación e HTA.....	35
Inmunidad adaptativa .....	36
Hipótesis integradora de la relación del sistema inmune y la respuesta inflamatoria con la HTA .....	41
Hipótesis de la retención de sodio en el tejido conectivo .....	43
Citoquinas e HTA .....	43
HTA y riesgo de complicaciones en el perioperatorio .....	57
Respuesta inflamatoria en cirugía .....	59
Respuesta inflamatoria en cirugía torácica.....	61
Insuficiencia renal en cirugía torácica .....	64
HIPÓTESIS .....	66
OBJETIVOS .....	67
OBJETIVO PRINCIPAL.....	67
OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	67
MATERIAL Y MÉTODOS.....	68
Pacientes.....	68
Aleatorización .....	69
Protocolo anestésico.....	69
Parámetros hemodinámicos.....	70
Parámetros respiratorios .....	71

Muestras séricas .....	71
Muestras pulmonares.....	72
Manipulación de las muestras y métodos de medida.....	72
Datos postoperatorios .....	73
Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico .....	75
RESULTADOS.....	77
Características preoperatorias de los pacientes y datos intraoperatorios .....	77
Respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica.....	81
TNF $\alpha$ .....	84
IL-1 .....	85
IL-2 .....	86
IL-4 .....	87
IL-6 .....	88
IL-7 .....	89
IL-8 .....	90
IL-10.....	91
IL-6/IL-10 .....	92
NO.....	93
Evolución postoperatoria.....	94
Insuficiencia renal aguda.....	94
Complicaciones respiratorias .....	95

Complicaciones cardíacas .....	95
Estancia hospitalaria y reingresos.....	96
Muerte al año.....	98
Análisis de subgrupos de los pacientes con fallo renal agudo.....	98
DISCUSIÓN .....	102
Características preoperatorias de los pacientes y datos intraoperatorios .....	102
Características preoperatorias .....	102
Características postoperatorias .....	104
EVOLUCION POSTOPERATORIA .....	116
Insuficiencia renal aguda.....	116
Complicaciones respiratorias .....	127
Estancia hospitalaria y reingresos.....	128
Muerte al año.....	129
CONCLUSIONES.....	131
BIBLIOGRAFÍA .....	132

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Definición y clasificación de la presión arterial .....	12
Tabla 2 Características preoperatorias de los pacientes.....	78
Tabla 3 Variables respiratorias .....	79
Tabla 4 Variables hemodinámicas .....	80
Tabla 5 Marcadores inflamatorios perioperatorios .....	82
Tabla 6 Marcadores inflamatorios perioperatorios (CONTINUACIÓN).....	83
Tabla 7 Resultados postoperatorios.....	97
Tabla 8 Variables que se relacionan de una manera independiente con la aparición de fracaso renal agudo. ....	99
Tabla 9 Análisis de la relación de variables con el fracaso renal. Solo en hipertensos	100
Tabla 10 Valores de las citoquinas plasmáticas en pacientes con y sin FRA. Todos los pacientes.....	101

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Curva de presión natriuresis A Individuo normal B Individuo con HTA. Reproducido con licencia Creative Commons (15) .....	23
Ilustración 2 Vía clásica para la activación de los linfocitos T .....	39
Ilustración 3 Rol propuesto de las células T en la inflamación e hipertensión. ....	42

Ilustración 4 Diagrama que representa los efectos del incremento en los niveles de TNF- $\alpha$ en la función renal y el hipotético efecto en la presión sanguínea.....	45
--	----

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Expresión TNF alfa en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	84
Gráfica 2 Expresión IL-1 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	86
Gráfica 3 Expresión IL-2 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	87
Gráfica 4 Expresión IL-4 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	88
Gráfica 5 Expresión IL-4 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio. ....	89
Gráfica 6 Expresión IL-7 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	90
Gráfica 7 Expresión IL-8 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	91
Gráfica 8 Expresión IL-10 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	92
Gráfica 9 Ratio de medias de valores sanguíneos de IL-6/IL-10.....	93
Gráfica 10 Expresión NO en muestras sanguíneas a lo largo del estudio .....	94

## RESUMEN

# **Impacto de la HTA preoperatoria en la respuesta inflamatoria de los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar**

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial crónica (HTA) es una de las patologías más prevalentes en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. Su importancia radica en el aumento de la morbilidad y la mortalidad perioperatoria que lleva asociado en estos pacientes. La relación entre la HTA y la inflamación ha sido demostrada en numerosos estudios. Una respuesta inflamatoria aumentada parece estar directamente implicada en la génesis misma de la HTA. Existen múltiples publicaciones que relacionan directamente el aumento de citoquinas proinflamatorias con la aparición de HTA en animales de experimentación. De hecho en los individuos “knock out” para los genes de alguna de estas moléculas proinflamatorias es mucho más difícil la provocación de HTA. Por otro lado las intervenciones quirúrgicas son una causa ampliamente demostrada de respuesta inflamatoria sistémica. Así mismo cuanto mayor es la respuesta inflamatoria tras una cirugía más morbimortalidad existe en el postoperatorio. Existen cirugías con mayor riesgo de respuesta inflamatoria, la cirugía torácica es una de ellas. Esto es debido, entre otros motivos, al daño pulmonar asociado a la ventilación unipulmonar. Sin embargo existen pocos trabajos que se centren en la relación entre HTA, inflamación y resultados postoperatorios.

## OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes en los que se lleva a cabo una cirugía de resección pulmonar (CRP) y su relación con el grado de hipertensión preoperatorio y los resultados postoperatorios.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 174 pacientes sometidos a CRP. Los pacientes pertenecían a un estudio madre en el que se aleatorizaron a dos grupos en función del anestésico usado para el mantenimiento de la anestesia (propofol y sevofluorano). Se recogieron parámetros intraoperatorios respiratorios, hemodinámicos, muestras séricas y de lavado broncoalveolar. Todos los pacientes fueron seguidos tras la cirugía hasta el alta y durante los primeros 30 días tras la cirugía. Se realizaron llamadas telefónicas de seguimiento un año después de la cirugía para medir mortalidad. Durante el postoperatorio se recogieron datos hemodinámicos, respiratorios, complicaciones y muestras sanguíneas. Para el análisis de los datos se dividió a los pacientes en tres grupos: No hipertensos (No HTA) n=95 aquellos que no tomaban ningún fármaco antihipertensivo); Hipertensos grado I (HTA grado I) n=38 si estaban bien controlados con un solo fármaco hipotensor; Hipertensos grado II (HTA grado II) n=41 si necesitaban dos o más fármacos hipotensores para control tensional.

## RESULTADOS

Los tres grupos de pacientes, independiente de su grado de HTA, fueron muy similares en sus variables preoperatorias, destacando tan solo una menor mediana de edad y de concentración plasmática de creatinina (Crp) en los pacientes no HTA respecto a los otros dos grupos. En las variables intraoperatorias hemodinámicas y respiratorias no hubo diferencias importantes desde el punto de vista clínico.

Durante el período intraoperatorio la concentración plasmática de interleuquina 7 (IL-7) se encontró significativamente más elevada al finalizar la ventilación unipulmonar en los pacientes hipertensos de ambos grupos ( $p<0,05$ ). Durante el período postoperatorio existieron diferencias significativas en la concentración plasmática de las interleuquinas 1, 2, 6 y 7 (IL-1, IL-2, IL-6 y IL-7), a las 6 horas del postoperatorio. Estas moléculas mostraron una concentración significativamente menor en el grupo de los pacientes no hipertensos que en el de los hipertensos tipo II ( $p<0,05$ ), y también que los hipertensos tipo I ( $p<0,05$ ) salvo en el caso de la IL-1. En los pacientes con HTA grado II los niveles en plasma de IL-2 a las 24 horas del postoperatorio fueron mayores ( $p<0,05$ ).

Los pacientes con HTA grado II la Crp postoperatoria aumentó significativamente respecto a los niveles basales ( $p<0,05$ ). Ninguno de los pacientes del grupo de los no hipertensos desarrollo fracaso renal agudo (FRA) según la clasificación AKIN ("Acute Kidney Injury Network"), mientras que casi un cuarto de los pacientes con HTA grado II la presentaron ( $p<0,05$ ). Los pacientes HTA grado II presentaron con una mayor frecuencia una Ratio presión arterial oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaFi)  $<300$  a las 18 horas ( $p=0,003$ ). Hubo diferencias significativas en la tasa de reingresos en UCI que fue mayor en el grupo HTA grado II ( $p<0,05$ ).



Doce pacientes presentaron fracaso renal agudo en el postoperatorio, todos ellos eran hipertensos. La incidencia de FRA fue mayor en los pacientes con HTA grado II ( $p<0,05$ ). Todos los pacientes que desarrollaron FRA presentaron AKIN grado I. Dentro de este subgrupo (AKIN I) tuvieron un valor significativamente aumentado: la edad, la masa corporal, las Crp preoperatoria, la incidencia de diabetes y dislipemia, el tiempo de cirugía y de ventilación unipulmonar y la administración de coloides ( $p<0,05$ ). La filtración glomerular preoperatoria fue significativamente menor en los pacientes AKIN I ( $p<0,05$ ). Los niveles plasmáticos de  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 y la relación IL-6/IL-10 se encontraron significativamente elevados en los pacientes AKIN grado I ( $p<0,05$ ).

## CONCLUSIONES

Los pacientes con HTA han mostrado una mayor respuesta inflamatoria sistémica tras la cirugía de resección pulmonar.

Estos resultados demuestran que la HTA se relaciona con un estado proinflamatorio que condiciona una mayor respuesta inflamatoria en los pacientes sometidos a cirugía torácica de resección pulmonar con ventilación unipulmonar. Además los pacientes con una HTA más severa son los que tienen mayor respuesta inflamatoria.

La severidad de la HTA se asocia con la aparición de daño renal y respiratorio que ponemos en relación con un incremento de la respuesta inflamatoria (o desbalance entre respuesta pro y antiinflamatoria).

El FRA en los pacientes de cirugía cardíaca también se relaciona con factores dependientes del estado basal del paciente y del manejo de fluidos y la hemodinámica intraoperatoria.

La severidad de la HTA se asocia a un peor intercambio gaseoso en el postoperatorio, que relacionamos con una mayor respuesta inflamatoria pulmonar, aunque también podría deberse a un manejo diferente de los líquidos asociado al fracaso renal.

Creemos que el mayor número de reingresos en UCI en los pacientes más hipertensos se debe a una mayor tasa de FRA y de PaFi <300 en estos pacientes.

## SUMMARY

### **Impact of preoperative HTN on the inflammatory response of patients undergoing lung resection surgery**

## INTRODUCTION

Chronic arterial hypertension (HTN) is one of the most prevalent pathologies in patients undergoing surgical interventions. Its importance lies in the increase in morbidity and perioperative mortality associated with these patients. The relationship between hypertension and inflammation has been demonstrated in numerous studies. In fact, it is considered that an increased inflammatory response is directly involved in the genesis of HTN. There are multiple publications that directly relate the increase of proinflammatory cytokines with the appearance of HTN in experimental animals. In individuals "knock out" for the genes of any of these proinflammatory molecules is much more difficult to provoke HTN. On the other hand, surgical interventions are a widely demonstrated cause of systemic inflammatory response. Likewise, the greater the inflammatory response after surgery, the more morbidity and mortality there is in the postoperative period. There are surgeries with a higher risk of inflammatory response, thoracic surgery is one of them. This is due, among other reasons, to lung damage associated with one-lung ventilation. However, there are few studies that focus on the relationship between hypertension, inflammation and postoperative results.

## OBJECTIVES

The aim of our study is to evaluate the systemic inflammatory response in patients who undergo lung resection surgery (LRS) and its relationship with the degree of preoperative hypertension and postoperative results.

## MATERIAL AND METHODS

We included 174 patients undergoing LRS. The patients belonged to a mother study in which two groups were randomized according to the anesthetic used to maintain the anesthesia (propofol and sevoflurane). Intraoperative respiratory and hemodynamic parameters, serum and bronchoalveolar lavage samples were collected. All patients were followed after surgery until discharge and during the first 30 days after surgery. Follow-up telephone calls were made one year after surgery to measure mortality. During the postoperative period, hemodynamic and respiratory complications and blood samples were collected. For the analysis of the data, the patients were divided into three groups: Non-hypertensive (Non-HTN) n = 95 those who did not take any antihypertensive drug; Grade I hypertensives (grade I HTN) n = 38 if they were well controlled with a single hypotensive drug; Grade II hypertensives (grade II HTN) n = 41 if they needed two or more hypotensive drugs for blood pressure control.

## RESULTS

The three groups of patients, regardless of their degree of hypertension, were very similar in their preoperative variables, highlighting only a lower median age and plasma creatinine concentration (Crp) in non-HTN patients compared to the other two groups. In the intra-operative hemodynamic and respiratory variables there were no important differences from the clinical point of view.

During the intraoperative period, interleukin 7 (IL-7) was significantly higher at the end of single lung ventilation in the hypertensive patients of both groups ( $p < 0.05$ ). During the postoperative period there were significant differences in the concentration of interleukins 1, 2, 6 and 7 (IL-1, IL-2, IL-6 and IL-7), at 6 hours postoperatively. These molecules showed a significantly lower concentration in the group of non-hypertensive patients than in the hypertensive type II ( $p < 0.05$ ), and also that the hypertensive type I ( $p < 0.05$ ) except in the case of IL-1. In grade II HTN patients, levels of IL-2 at 24 hours postoperatively were higher ( $p < 0.05$ ).

Patients with grade II HTN postoperative Crp significantly increased compared to baseline levels ( $p < 0.05$ ). None of the patients in the non-hypertensive group developed acute kidney injury (AKI) according to the AKIN classification ("Acute Kidney Injury Network"), while almost a quarter of the patients with grade II hypertension presented it ( $P < 0.05$ ). Grade II HTN patients presented a PaFi  $< 300$  at 18 hours ( $p = 0.003$ ) more frequently. There were significant differences in the rate of readmissions in the ICU that was higher in the group of grade II HTN ( $P < 0.05$ ).

Twelve patients had acute renal failure in the postoperative period, all of them were hypertensive. The incidence of AKI was higher in patients with hypertension grade II ( $P < 0.05$ ). All the patients who developed AKI had grade I AKIN. Within this subgroup (AKIN I) were greater: age, body mass, preoperative Crp figures, the incidence of diabetes and dyslipidemia, surgery time and one-lung ventilation and the administration of colloids ( $P < 0.05$ ). The preoperative glomerular filtration was lower ( $P < 0.05$ ). The levels of TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 and the IL-6 / IL-10 ratio were found to be significantly elevated in AKIN grade I patients ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSIONS

Patients with hypertension have shown a greater systemic inflammatory response after lung resection surgery.

These results show that hypertension is associated with a proinflammatory state that causes a greater inflammatory response in patients undergoing lung resection surgery with one-lung ventilation. In addition, patients with more severe hypertension are those with a greater inflammatory response.

The severity of hypertension is associated with the appearance of renal and respiratory damage that we associate with an increase in the inflammatory response (or imbalance between pro and anti-inflammatory response).

The ARF in cardiac surgery patients is also related to dependent factors, the patient's baseline status and fluid management, and intraoperative hemodynamics.

The severity of HTN is associated with worse gas exchange in the postoperative period, which is related to a greater pulmonary inflammatory response, although it could also be due to a different fluid management associated with renal failure.

We believe that the highest number of readmissions in the ICU in the most hypertensive patients is due to a higher rate of AKI and PaFi <300 in these patients

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular modificable más frecuente, y está asociado con una gran carga de morbilidad y mortalidad. En todo el mundo, se estima que más de mil millones de adultos son hipertensos, y está previsto que esta cifra aumente hasta mil quinientos millones en 2025.

En España la prevalencia de HTA en los años 2009-2010 fue de 42,6% de toda la población mayor de 18 años, siendo más prevalente a mayor edad (61-75 años el 75,4%, y mayores de 75 años el 88,7%). El 88,3% de los hipertensos recibían algún tipo de terapia farmacológica para control de la tensión, si bien solo el 30% presentaba un buen control de sus cifras tensionales (1). Solo un 63,7% de los pacientes encuestados conocía que era hipertenso.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tensión arterial normal en un adulto se define como una tensión sistólica de 120 mmHg y una tensión diastólica de 80 mmHg. Sin embargo, los beneficios cardiovasculares de la tensión arterial normal se extienden incluso por debajo de esos niveles de tensión sistólica ( hasta 105 mmHg) y de tensión diastólica (hasta 60 mmHg). La hipertensión según la OMS se define como una tensión sistólica igual o superior a 140 mmHg y una tensión diastólica igual o superior a 90 mmHg.(2). Recientemente la “American Heart Association” (AHA) ha definido como hipertensión cifras aun más bajas, una tensión sistólica igual o superior a 130 mmHg y una tensión diastólica igual o superior a 80 mmHg (3).



La “European Society of Cardiology” (ESC) define unos niveles para la hipertensión así como grados de gravedad según los valores de la presión arterial sean mayores (Tabla 1) (4).

*Tabla 1 Definición y clasificación de la presión arterial*

Clasificación	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Óptima	<120	Y	<80
Normal	120-139	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado 3	≥180	y/o	≥110
Hipertensión sistólica aislada	>140	Y	<90
<p>La presión arterial se define como el valor más alto. Ya sea diastólico o sistólico. La hipertensión sistólica aislada deberá ser graduada en función de los valores indicados en Grado 1, 2 y 3 según los valores sistólicos indicados en los intervalos.</p> <p>Reproducido con permiso de Oxford University Press del artículo Williams et al 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J Vol 39 Issue 33 pag 3021-3104</p>			

En los pacientes hipertensos, el grado de hipertensión y la gravedad de la misma se relaciona con el número de fármacos antihipertensivos que requieren para su control (3), por ello es adecuada una clasificación del grado de HTA en función del número de fármacos antihipertensivos que se requieren para su control.

La HTA es un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia cardiaca y determinadas nefropatías (2). En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total (5). Entre ellas, las complicaciones de la HTA causan anualmente 9,4 millones de muertes (6). La HTA es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías, y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular. A nivel global las previsiones son que la mortalidad asociada a causas cardiovasculares llegue hasta el 24% del total de muertes por enfermedades transmisibles y no transmisibles. Debemos destacar que en España la tasa de mortalidad atribuible a la HTA es de las más bajas del mundo(2). Sin embargo la prevalencia de HTA en España supera a las de otros países de nuestro entorno como Italia o Inglaterra (7).

Las enfermedades cardiovasculares pueden ser un buen parámetro subrogado del diagnóstico de HTA, puesto que existen dificultades para obtener resultados comparables entre distintos países y en el tiempo. Así lo expone Cooper en una editorial de 2007 (8), basándose en un trabajo publicado ese mismo año por Redón et al, que recogía la estrecha relación entre las cifras elevadas de tensión arterial y la incidencia de ictus en el territorio español (9).

La relación entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular total esta marcada por la interacción con otros factores de riesgo cardiovascular. Así, ante las mismas cifras de presión arterial el riesgo cardiovascular varia mucho en función de que existan otros factores de riesgo (hiperlipidemia, tabaquismo, obesidad...). Los distintos factores de

riesgo pueden potenciarse, llevando a una situación en la que el riesgo cardiovascular es mayor que la suma de los distintos factores de riesgo (10).

### Tipos de HTA

Clásicamente se han identificado varios tipos de HTA. Por un lado la HTA esencial o primaria y de otro lado la HTA secundaria (suprarrenal, por coartación aórtica o por trastornos hormonales). En este trabajo nos centraremos en la HTA esencial y su relación con los mecanismos inflamatorios e inmunitarios. Dentro de la hipertensión esencial o primaria existen distintos subtipos hemodinámicos:

- **Hipertensión sistólica en adolescentes y adultos jóvenes:** aunque se asocia típicamente con la hipertensión de los ancianos, la hipertensión sistólica aislada (HSA) es también el tipo principal en los adultos jóvenes (característicamente, de 17 a 25 años de edad). Las anomalías hemodinámicas principales son aumento del gasto cardíaco y rigidez de la aorta. Ambas reflejan, presuntamente, un sistema nervioso simpático hiperactivo. La HSA de la juventud podría predisponer a la hipertensión diastólica en la mediana edad.
- **HTA diastólica en la mediana edad:** cuando la hipertensión se diagnostica en la mediana edad (normalmente, entre los 30 y los 50 años de edad), el patrón de PA más frecuente es la elevación de la presión diastólica con una presión sistólica normal (hipertensión diastólica aislada) o elevada (hipertensión combinada sistólica y diastólica). Esta es la «hipertensión esencial» clásica. La hipertensión diastólica aislada es más frecuente en hombres y a menudo se asocia al aumento de peso de la mediana edad. Sin tratamiento, la hipertensión diastólica aislada

evoluciona a la forma hipertensión combinada sistólica y diastólica. El defecto hemodinámico fundamental es la elevación de la resistencia vascular sistémica asociada a un gasto cardíaco inapropiadamente normal. La vasoconstricción que se produce en las arteriolas de resistencia es consecuencia del aumento del estímulo neurohormonal y la reacción autorreguladora del músculo liso vascular ante un volumen plasmático expandido, debido, este último, al deterioro de la capacidad renal de excretar sodio.

- **HTA sistólica aislada (HSA) en personas mayores:** después de los 55 años, la HSA (PA sistólica >140 mmHg y PA diastólica <90 mmHg) es la forma más frecuente. En los países desarrollados, la presión sistólica aumenta constantemente con la edad, mientras que la presión diastólica aumenta hasta los 55 años y después comienza un descenso progresivo. El ensanchamiento resultante de la presión de pulso indica el endurecimiento de la zona central de la aorta y un retorno más rápido de las ondas de pulso reflejadas desde la periferia, lo que provoca el aumento de la presión sistólica aórtica (11). La acumulación de colágeno (que es poco distensible) afecta negativamente a su presencia en relación con la elastina en la pared aórtica. La HSA representa una exageración de este proceso de endurecimiento dependiente de la edad, si bien la PA sistólica y la presión de pulso no aumentan con la edad en ausencia de vida social (p. ej., en las monjas de clausura). La HSA es más frecuente en mujeres y se asocia predominantemente a insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada, un síndrome también más prevalente en las mujeres. La mayoría de los casos de HSA surgen *de novo* después de los 55 años de edad y no representan una hipertensión sistólica de la mediana edad «agotada». Sin embargo, más del 80%

de los pacientes con hipertensión diastólica aislada desarrollará HSA en la siguiente década de la vida.(12). Comparado con los adultos jóvenes o de mediana edad con una PA óptima, los sujetos con una PA en el intervalo alto-normal (prehipertensión) tienen muchas más probabilidades de desarrollar HSA después de los 55 años.

## Control fisiológico de la presión arterial

### Papel del sistema nervioso autónomo en el control de la presión arterial

Aunque el sistema nervioso parasimpático (SNPS) puede ejercer una influencia importante en la circulación, el control autonómico de la vasculatura es primariamente simpático. El flujo simpático de órdenes a la circulación atraviesa la medula espinal por todos los segmentos torácicos y los dos primeros segmentos lumbares. Estas fibras alcanzan los vasos sanguíneos a través de nervios autonómicos específicos o viajando con los nervios espinales. Las fibras simpáticas inervan todas las partes de la vasculatura excepto los capilares. Su función principal es regular el tono vascular. Las variaciones del tono vascular arterial sirven para regular la presión arterial y la distribución del flujo sanguíneo a los distintos órganos, mientras que las variaciones del tono vascular venoso alteran la capacidad vascular, la reserva venosa y el retorno venoso al corazón.

La vasculatura tiene fibras vasoconstrictoras y vasodilatadoras, pero las primeras son más importantes fisiológicamente en la mayoría de los lechos tisulares. La vasoconstricción inducida por el sistema nervioso simpático (SNS) (vía receptores

adrenérgicos  $\alpha_1$ ) puede ser muy potente en el músculo esquelético, riñones, intestino y piel. Es menos activa en el cerebro y el corazón. Las fibras vasodilatadoras más importantes se encuentran en el musculo esquelético, y son las que median el aumento de flujo sanguíneo (mediante los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ ) en respuesta al ejercicio. El síncope vasodepresor (vasovagal), que puede ocurrir tras situaciones de elevada carga emocional asociadas con un elevado tono simpático, ocurre debido a la activación refleja de las fibras vasodilatadoras simpáticas y parasimpáticas.

El tono vascular y las influencias autonómicas en el corazón son controladas por los centros vasomotores de la formación reticular del bulbo y la parte baja del puente o protuberancia del encéfalo. Se han identificado distintas áreas vasoconstrictoras y vasodilatadoras. La vasoconstricción está mediada por las áreas anterolaterales del puente distal y el bulbo proximal. Ellas son también responsables de la secreción adrenal de catecolaminas, así como de la optimización de la automaticidad cardíaca y la contractilidad. Las áreas de vasodilatación, que están localizadas en el bulbo distal, son también adrenérgicas, pero ejercen su función proyectando fibras inhibitorias cranealmente hacia las áreas vasoconstrictoras. La influencia vasomotora se modifica por entradas de todo el sistema nervioso central (SNC), incluyendo el hipotálamo, el córtex cerebral y las otras áreas del tronco encefálico. Existen zonas en el bulbo posterolateral que reciben aferencias de los nervios glosofaríngeo y vago, jugando un rol importante en una serie de reflejos circulatorios. El sistema simpático normalmente mantiene cierta vasoconstricción tónica en el árbol vascular.

## Tipos de respuestas de control de la presión arterial

La presión arterial esta regulada por una serie de respuestas fisiológicas de acción inmediata, intermedia y lenta. Estas respuestas incluyen mecanismos complejos neurales, humorales y renales.

### *Control inmediato*

El control minuto a minuto de la presión sanguínea es primariamente una función de los reflejos del sistema nervioso autónomo (13). Los cambios en la presión arterial son detectados tanto en el SNC (en el hipotálamo y en el tronco encefálico) como en sensores periféricos especializados (barorreceptores). Las caídas en la presión arterial resultan en un tono simpático elevado, un aumento de la secreción adrenal de adrenalina y una reducción de la actividad vagal. La vasoconstricción sistémica resultante, el aumento del gasto cardíaco y la contractilidad cardíaca aumentada sirven para aumentar la presión sanguínea.

Los barorreceptores periféricos se encuentran en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y en el arco aórtico. La elevación de la presión arterial aumenta la descarga del barorreceptor, inhibiendo la vasoconstricción sistémica y mejorando el tono vagal (reflejo barorreceptor). Las reducciones en la presión sanguínea disminuyen la descarga de los barorreceptores, permitiendo la vasoconstricción y reduciendo el tono vagal. Los barorreceptores carotídeos mandan señales aferentes a los centros circulatorios del tronco encefálico, vía el nervio de Hering (una rama del nervio glossofaríngeo), mientras que las señales de los barorreceptores aórticos viajan a través del nervio vago. De los dos sensores periféricos, el barorreceptor carotídeo es fisiológicamente el más



importante y es el principal responsable de minimizar los cambios en la presión arterial que son causados por eventos agudos, como los cambios posturales. Los barorreceptores carotídeos monitorizan la PAM de manera más eficaz en el intervalo de presiones que va de 80 a 160 mmHg. La adaptación a los cambios agudos en la presión sanguínea ocurre en el curso de uno a dos días, convirtiendo este reflejo en ineficaz para el control a largo plazo de la presión arterial. El estiramiento de los receptores presentes en la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo y la circulación pulmonar pueden tener un efecto similar.

#### *Control a medio plazo*

En el transcurso de unos pocos minutos, los descensos mantenidos en la presión arterial, junto con el aumento de la actividad simpática, activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumentando la secreción de arginina vasopresina (AVP), y alterando el intercambio capilar normal. El SRAA involucra a cuatro órganos diferentes:

- Riñón: productor de renina, en las células granulares del aparato yuxtaglomerular. Se desencadena la secreción de renina por la disminución de perfusión en la arteriola aferente, así como por la disminución de  $\text{Na}^{2+}$  en la mácula densa. La activación del SNS también aumenta la secreción de renina.
- Hígado: productor de angiotensinógeno, se transforma en angiotensina I (ATI) por acción de la renina.
- Lecho vascular pulmonar: en su endotelio se encuentra la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que transforma la ATI en angiotensina II (ATII).

- Corteza suprarrenal, que produce aldosterona, que actúa a nivel del túbulo distal aumentando a reabsorción de  $\text{Na}^2+$  y  $\text{Cl}^-$  y la eliminación de  $\text{K}^+$ . Globalmente promueve la reabsorción renal de agua.

Existe un quinto órgano involucrado, el SNC. En concreto la ATII activa la secreción de la hormona antidiurética (ADH) también conocida como AVP por la neurohipófisis. Esta hormona tiene efectos vasoconstrictores y aumenta la retención de  $\text{H}_2\text{O}$  en el túbulo colector renal.

Tanto la ATII y la AVP son vasoconstrictores arteriolares muy potentes. Su acción inmediata es aumentar las resistencias vasculares sistémicas. En contraste con la síntesis de ATII, que responde a cambios relativamente pequeños en la presión arterial, la secreción de AVP en cantidades suficientes para producir vasoconstricción solo ocurre en respuesta a grados más intensos de hipotensión. La ATII constriñe las arteriolas vía los receptores de AT1. La AVP ejerce su acción vasoconstrictora a través de los receptores V1, y su función antidiurética mediante los receptores V2. Los cambios mantenidos en la presión arterial también pueden alterar el intercambio de fluido entre los tejidos, por sus efectos sobre las presiones capilares. La hipertensión aumenta el movimiento hacia el intersticio del líquido intravascular, mientras que la hipotensión aumenta la reabsorción del líquido intersticial. Estos cambios compensatorios en el volumen intravascular pueden reducir las fluctuaciones en la función renal.

### *Control a largo plazo*

Los efectos de los mecanismos renales son más lentos y se hacen aparentes tras varias horas de cambios mantenidos en la presión arterial. Como consecuencia, los riñones alteran el sodio total corporal y el balance hídrico para restaurar la presión a valores

normales. La hipotensión resulta en retención de sodio (y agua), mientras que la hipertensión generalmente aumenta la excreción de sodio en los individuos normales.

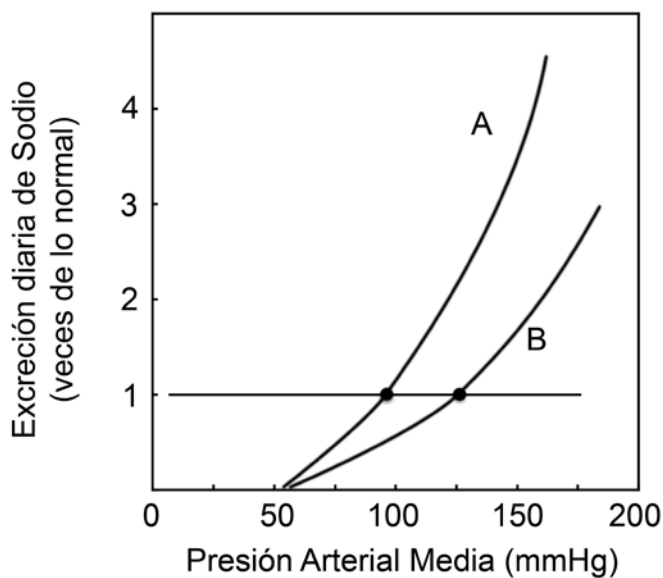
#### Mecanismos renales de HTA

En muchas formas de hipertensión experimental y humana, la principal alteración es un defecto adquirido o hereditario en la capacidad del riñón de excretar la excesiva carga de sodio que representa la dieta moderna, rica en sal. Como las personas evolucionaron en una situación pobre en sal y rica en potasio, el riñón humano se encuentra mal preparado para manejar la actual exposición a mucho sodio y poco potasio. La retención de sodio a nivel renal expande el volumen plasmático, aumenta el gasto cardíaco y pone en marcha unas respuestas autorreguladoras, que incrementan las resistencias vasculares sistémicas. La retención de sal incrementa también la contracción del músculo liso secundaria a los vasoconstrictores endógenos. Además de aumentar la PA, la dieta rica en sal también acelera las lesiones secundarias a la hipertensión en los órganos diana (14).

#### *Reajuste de la curva presión-natriuresis*

En los sujetos normotensos, la elevación de la PA invoca un incremento inmediato de la excreción renal de sodio para reducir el volumen plasmático y volver la PA a la normalidad. En casi todas las formas de hipertensión, la curva presión-natriuresis está desplazada hacia la derecha y su pendiente es menor en la hipertensión sensible a la sal. El reajuste de la curva presión-natriuresis impide la normalización de la PA, de forma que se mantiene el equilibrio hídrico a expensas de una PA alta. También provoca

nicturia, uno de los síntomas más frecuentes y preocupantes en pacientes con hipertensión no controlada. Los sujetos hipertensos excretan la misma cantidad de la carga de sodio alimentario administrada que los sujetos normotensos, pero con una PA mayor, y requieren muchas más horas para excretar la carga de sal y alcanzar el equilibrio de sodio. La inflamación renal es tanto la causa como la consecuencia de la isquemia de la médula renal, característica del inicio y de la progresión de la hipertensión dependiente de la sal en roedores.



*Ilustración 1 Curva de presión natriuresis A Individuo normal B Individuo con HTA. Reproducido con licencia Creative Commons (15)*

#### *Bajo peso al nacer*

Debido a la infranutrición fetal, el bajo peso al nacer con una reducción de la nefrogenia aumenta el riesgo de desarrollo de hipertensión dependiente de la sal en la edad adulta. Esta asociación es independiente de los genes comunes, de un entorno posnatal compartido o de los factores de riesgo para sufrir hipertensión en el adulto. Los adultos hipertensos tienen menos glomérulos en cada riñón, pero muy pocos obsoletos, lo

que sugiere que la pérdida de nefronas con reducción del área de superficie de filtración total es la causa y no la consecuencia de la hipertensión. Cuando se exponen a una dieta de comida rápida, los niños de bajo peso muestran susceptibilidad a sufrir un aumento rápido del peso, que provoca obesidad e hipertensión en la adolescencia.

### *Contribuciones genéticas*

En estudios con animales y personas, se ha detectado la importante contribución genética a la hipertensión sensible a la sal. Las ratas con defectos innatos de la capacidad renal de excretar sodio se mantienen relativamente normotensas cuando reciben una dieta con restricción de sal, pero desarrollan una hipertensión muy grave cuando se alimentan con una dieta rica en sodio, un modelo de hipertensión sensible a la sal que puede curarse mediante el trasplante renal. Una interacción similar entre genes y entorno puede explicar por qué las personas con ancestros procedentes del África subsahariana se mantienen normotensas cuando reciben una dieta con restricción de sal, pero están predispuestas a la hipertensión cuando se exponen a la dieta rica en sal. El análisis de genes ancestrales no ha determinado la base molecular de la hipertensión humana dependiente de la sal, pero ha identificado una predisposición genética común en las poblaciones de origen no africano a sufrir las formas no diabéticas de insuficiencia renal crónica, que incluyen la glomeruloesclerosis focal, el sida y la nefropatía hipertensiva. Las variaciones de la secuencia del gen *APOL1* se asocian de forma importante con el origen africano y determinan un aumento del riesgo de nefropatía terminal entre 2 y 4 veces, independientemente de la PA (16). Cuando los riñones fracasan, la PA se vuelve cada vez más dependiente de la sal.

Las alteraciones de la estructura y función de las arterias pequeñas y grandes tienen un papel central en la patogenia y la progresión de la hipertensión (14).

### *Disfunción de células endoteliales*

El recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos es esencial para mantener la salud vascular y constituye una defensa importante frente a la hipertensión. El endotelio disfuncionante se caracteriza por el deterioro de la liberación de los factores de relajación derivados del endotelio (p. ej., el óxido nítrico o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio) y el aumento de la liberación de los factores derivados del endotelio con acciones vasoconstrictoras, proinflamatorias, protrombóticas y de crecimiento (17). El endotelio de todos los vasos sanguíneos expresa la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), que se activa mediante la bradicinina o la acetilcolina o por el estrés de cizallamiento laminar cíclico que acompañan a la hipertensión, en particular con el ensanchamiento de la presión de pulso en la HSA. Una vez activada, la NOS genera óxido nítrico (NO), un gas volátil que difunde hacia el músculo liso vascular adyacente y activa una serie de cinasas G que culminan en la vasodilatación.

En el ser humano, la vasodilatación dependiente del endotelio se puede evaluar midiendo los incrementos del diámetro de una arteria grande (antebrazo o coronaria) después de la infusión intraarterial de acetilcolina o la liberación de la isquemia (p. ej., la detención de la circulación en el antebrazo) o la elevación brusca de la PA (prueba presora con frío).

Cada vez más evidencias sugieren que la inflamación vascular latente contribuye a la génesis y las complicaciones de la HTA. La proteína C reactiva (PCR), un biomarcador sérico fácil de medir, «nos informa» sobre la inflamación (18). En los estudios transversales se ha demostrado la importante correlación existente entre la elevación de la PCR y la rigidez arterial con la elevación de la presión de pulso. En estudios longitudinales se ha implicado la presencia de niveles elevados de PCR como marcador de riesgo de la hipertensión de nuevo inicio y de la progresión acelerada de la enfermedad en los órganos diana, posiblemente más allá de la explicada por la elevación de la PA sola. El estrés oxidativo también contribuye a la disfunción vasodilatadora de las células endoteliales en la hipertensión. El anión superóxido y otras especies reactivas del oxígeno atrapan el NO y reducen así su biodisponibilidad (19). Varias vías producen superóxido en las arterias: las nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasas, que se expresan en todos los tipos de células vasculares y se activan por la ATII circulante; la NOS, que produce superóxido solo cuando falta un cofactor importante (tetrahidrobiopterina), proceso que se denomina desacoplamiento de la NOS; xantina oxidasa, que genera ácido úrico; y mitocondrias. La generación de especies reactivas del oxígeno por la xantina oxidasa explica la asociación entre la hiperuricemia y la disfunción endotelial y la hipertensión. El inhibidor de la xantina oxidasa alopurinol permite normalizar la PA en dos tercios de los adolescentes con hiperuricemia e hipertensión de reciente diagnóstico y puede rectificar la prehipertensión en adolescentes obesos (20), aunque no se puede recomendar la administración como antioxidante de forma habitual porque tiene un perfil de efectos secundarios graves. Las vitaminas C y E son antioxidantes débiles, con escaso efecto sobre la PA.

Con el tiempo, la disfunción de las células endoteliales, la activación neurohormonal y la elevación de la PA provocan el remodelado de los vasos sanguíneos, que perpetúa aún más la hipertensión (21). El incremento del grosor de la media en relación con el diámetro de la luz (aumento del cociente media/luz) es el factor distintivo del remodelado hipertensivo en las pequeñas y grandes arterias. En el caso de las pequeñas arterias, el remodelado se inicia por la vasoconstricción, que normaliza la tensión de la pared. Las células musculares lisas normales se reorganizan en torno a una luz de un diámetro menor, un proceso que se denomina remodelado eutrófico hacia el interior. El cociente media/luz aumenta, pero la superficie transversal medial se mantiene sin cambios. Al descender el diámetro de la luz en la circulación periférica, el remodelado eutrófico interior aumenta la resistencia vascular sistémica, la característica hemodinámica de la hipertensión diastólica. Por el contrario, el remodelado de las grandes arterias se caracteriza por la expresión de genes hipertróficos, activando el aumento del grosor de la media, así como del cociente media/luz. Este remodelado hipertrófico implica no solo al incremento de tamaño de las células del músculo liso vascular, sino también la acumulación de proteínas en la matriz extracelular como el colágeno y la fibronectina, debido a la activación del factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). La rigidez resultante de las grandes arterias es la característica hemodinámica de la HSA. En ocasiones, el tratamiento antihipertensivo no proporciona la protección cardiovascular óptima, a menos que se prevenga el remodelado vascular o se invierta al normalizar la carga hemodinámica, restaurando la función normal de la célula endotelial y eliminando la activación neurohormonal subyacente (21).



### *Sistema renina-angiotensina-aldosterona*

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es uno de los mecanismos más importantes que contribuyen a la disfunción de las células endoteliales, el remodelado vascular y la hipertensión. La renina, una proteasa producida únicamente por las células yuxtaglomerulares renales, escinde el angiotensinógeno (sustrato de la renina producida por el hígado) a angiotensina I (ATI), que se convierte a su vez mediante la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en angiotensina II (ATII). La ECA es más abundante en los pulmones, pero también está presente en el corazón y la vasculatura sistémica (ECA tisular). La quimasa, una serina proteasa del corazón y las arterias sistémicas, proporciona una vía alternativa para convertir la ATI a ATII. La interacción de ATII con los receptores de AT1 acoplados a proteína G activa numerosos procesos celulares que contribuyen a la hipertensión y aceleran el daño de órganos diana en la hipertensión. Entre ellos, se incluyen la vasoconstricción, la generación de especies reactivas de oxígeno, la inflamación vascular, el remodelado vascular y cardíaco, y la producción de aldosterona, el principal mineralocorticoide. También hay cada vez más evidencias que indican que la aldosterona, la ATII e incluso la renina y la prorrenina activan varias vías de señalización que pueden dañar la salud vascular y causar hipertensión (14).

### *Aldosterona y regulación del canal de sodio epitelial*

La activación del SRAA es un mecanismo homeostático que contrarresta la hipotensión hipovolémica (como sucede con la hemorragia o la privación de sal y agua). La interacción de la aldosterona con los receptores de mineralocorticoides del citosol en las células del tubo colector renal recluta los canales de sodio del citosol hacia la superficie del epitelio renal. Los canales de sodio epiteliales (ENaC) así reclutados incrementan la reabsorción de sodio, lo que expande el volumen plasmático. Por el contrario, las dietas actuales ricas en sal deberían dar lugar a la inhibición de la retroalimentación continuada del SRAA. La supresión de la aldosterona sérica debería activar el secuestro de los ENaC por endocitosis y aumentar la excreción renal de sodio, lo que reduciría el volumen plasmático para proteger frente a la hipertensión sensible a la sal.

En consecuencia, en el marco de la dieta rica en sodio y PA elevada debería suprimirse el SRAA completamente, ya que cualquier grado de actividad de este sistema es inapropiado. No obstante los mecanismos renales intrínsecos para la concentración de sodio pueden no ser suficientes para contrarrestar completamente el exceso de ingesta de sal. El aumento de sal plasmático puede inducir HTA por distintos medios, incluido el aumento de las resistencias periféricas totales. Este incremento de las resistencias puede deberse a la acción directa del sodio sobre el endotelio vascular, y también a su acción indirecta por vías nerviosas y endocrinas (22). En los sujetos normotensos, el riesgo de desarrollar hipertensión aumenta cuando aumentan las concentraciones séricas de aldosterona, que se encuentran dentro del intervalo normal. Al estimular los receptores de mineralocorticoides en el corazón y riñón, la aldosterona circulante puede

contribuir al desarrollo de la fibrosis cardíaca y renal en la hipertensión (23). Al estimular los receptores de mineralocorticoides en el tronco del encéfalo, la aldosterona podría contribuir también a la sobreactividad simpática.

#### *Acciones de angiotensina II mediadas por su receptor*

Se conocen dos tipos fundamentales de receptores de angiotensina (AT). Los receptores AT1 se expresan ampliamente en la vasculatura, el riñón, las suprarrenales, el corazón, el hígado y el cerebro. La activación del receptor AT1 explica la mayoría de las acciones hipertensivas de la ATII. Además, el aumento de la señalización mediada por el receptor AT1 proporciona una explicación mecanicista central para la coexistencia frecuente de PA elevada y resistencia a la insulina y la aterosclerosis, y constituye una diana terapéutica mayor para interrumpir cada paso de la progresión de la enfermedad cardiovascular, desde el remodelado vascular y la formación de la placa aterosclerótica al accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la muerte. Por el contrario, los receptores AT2 se distribuyen ampliamente en el feto, pero, en los adultos, se encuentran solo en la médula suprarrenal, el útero, los ovarios, el endotelio vascular y algunas regiones cerebrales. En los roedores, la activación del receptor AT2 se opone a algunos de los efectos perjudiciales de los receptores AT1, al favorecer la vasodilatación dependiente del endotelio mediante las vías de la bradicinina y el NO. En los estudios efectuados en animales se sugiere que los receptores AT2 podrían ser profibróticos, pero su papel en la hipertensión del ser humano sigue siendo mera especulación. La identificación de varios metabolitos de la angiotensina ha aumentado la reconocida complejidad del SRAA.

### *Acciones de renina y prorrenina mediadas por receptores*

Tradicionalmente, la prorrenina se ha considerado el precursor inactivo de la renina, una enzima que genera ATI mediante la escisión enzimática del angiotensinógeno. Ese concepto está evolucionando con rapidez, ya que los estudios más modernos implican a la prorrenina y la renina como toxinas directas cardíacas y renales. La prorrenina es inactiva, porque la bisagra de 43 aminoácidos está cerrada e impide que se una al angiotensinógeno. En los riñones, la prorrenina inactiva se convierte en renina activa cuando su región bisagra inhibidora se escinde enzimáticamente. Cuando la prorrenina circulante se une a un receptor específico de prorrenina recién descubierto en el corazón y los riñones, la bisagra se abre (pero no se escinde), y este proceso no enzimático activa completamente a la prorrenina. La activación del receptor de la prorrenina aumenta la producción de TGF- $\beta$ , con el consiguiente depósito de colágeno y fibrosis. Este proceso mediado por receptor no depende de la generación de ATII, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA). Aunque todos estos compuestos son excelentes antihipertensivos, determinan incrementos importantes de tipo reactivo de la producción de prorrenina y renina, lo que puede contrarrestar parte de la protección cardiovascular conseguida por la menor activación del receptor para AT1. Los incrementos reactivos son incluso superiores con el inhibidor directo de la renina, aliskirén, que reduce la capacidad de la renina de degradar el angiotensinógeno y generar ATI, aunque no inhibe la transmisión de señales profibróticas por el receptor de la prorrenina. Dado que las concentraciones de prorrenina suelen superar en 100 veces a las de renina, la activación del receptor de prorrenina puede ser un factor importante en la hipertensión humana.

## HTA E INMUNIDAD

Como ya hemos recogido la HTA tiene su origen en el SN autónomo, en la función renal, en la vasculatura (endotelio) y en el eje renina angiotensina aldosterona. Sin embargo es necesario mejorar la comprensión de los mecanismos que subyacen a la hipertensión arterial y al daño que produce sobre los riñones, corazón y árbol vascular. Durante muchos años se ha creído que la afectación de órganos diana en el paciente hipertenso se debía meramente al resultado de una presión hidrostática aumentada en las paredes de los vasos (24). En los vasos intactos, la presión produce estiramiento celular, que puede a su vez llevar a la muerte celular e iniciar una respuesta tisular para eliminar las células muertas y reemplazarlas, restaurando así la homeostasis. Estos procesos de reparación son una parte fundamental del de la respuesta inmune, siendo por tanto evidente que tanto la rama innata como la adaptativa del sistema inmune se activan durante la hipertensión arterial (25). En los últimos años ha cobrado fuerza la hipótesis de que la respuesta inflamatoria no solo sigue a la HTA sino que también la precede y puede ser un mecanismo causal de la HTA, como muestran numerosos trabajos en los que animales inmunosuprimidos muestran una respuesta disminuida o abolida ante estímulos humorales que producen HTA como por ejemplo la ATII (26).

La base de nuestro trabajo es explorar la relación existente entre la HTA, la respuesta inflamatoria sistémica y la morbimortalidad en el postoperatorio. A continuación esbozamos las bases teóricas que sugieren que esta relación debe ser estudiada (27, 28).

Existe una compleja pero innegable interacción entre el sistema inmunitario, la reacción inflamatoria sistémica y la hipertensión. La respuesta inmunitaria innata incluye las células epiteliales, las células fagocitarias “profesionales”, el sistema de complemento y los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Entre estos últimos se encuentran los receptores tipo Toll (TLR) que detectan “señales de peligro” desde distintos patógenos como: ARN de doble cadena, proteínas de la pared bacteriana, proteínas bacterianas de choque térmico y otras toxinas. Estos receptores son importantes para las enfermedades cardiovasculares por dos razones. Primero porque su activación condiciona cambios dramáticos en la señalización celular que pueden alterar la función cardíaca y vascular. Y segundo, porque existen ciertas sustancias endógenas, como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, relacionadas con la génesis de la aterosclerosis, que, al tener similitudes con proteínas de la pared bacteriana, pueden activar los receptores TLR4, desencadenando la respuesta inflamatoria. Además las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno, que son señales críticas del sistema cardiovascular, son componentes fundamentales de la inmunidad innata (29).

Los monocitos y los macrófagos son componentes del sistema inmune innato particularmente relevantes para las enfermedades cardiovasculares. La captación de LDL oxidadas por macrófagos conduce a la formación de células espumosas y representa un paso inicial en la aterogénesis(30). Los macrófagos son también una fuente de ROS que alteran la reactividad vascular, promueven la inflamación y, junto con las

metaloproteasas de matriz, contribuyen al remodelado vascular. Finalmente, estas células también son importantes productores de citoquinas, incluyendo Interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (29, 31). Aunque históricamente se pensó que los macrófagos derivan de los monocitos circulantes, ya se conoce que algunos tejidos contienen macrófagos residentes que descienden de un linaje único(32). Además los monocitos son capaces de migrar por los diferentes tejidos y retornar a la circulación sin diferenciarse en macrófagos (33).

Después de su infiltración en los tejidos, los monocitos pueden diferenciarse en uno de al menos dos fenotipos descritos clásicamente, macrófagos M1 o M2, basado en un paradigma simplificado (34) Los macrófagos M1 inducen inflamación mediante la producción de ROS así como de citoquinas proinflamatorias, incluyendo la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el TNF- $\alpha$ . Los macrófagos M2 desempeñan un rol antiinflamatorio y median la reparación tisular mediante la secreción de interleuquina 10 (IL-10) y TGF- $\beta$  (35, 36).

Los ratones que carecen del factor estimulante de colonias de macrófagos, también llamados ratones con mutación de osteoporosis espontánea, son deficientes en monocitos y macrófagos. Estos animales presentan menor inflamación endotelial en los vasos mesentéricos y menor subida de la PA en respuesta a la infusión crónica de angiotensina II (37). También se ha comprobado que este tipo de ratones son resistentes a la HTA mediada por sal y por el acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (38). Utilizando lisozima M para atacar el receptor de la toxina diftérica de los monocitos, Wenzel et al consiguieron eliminar estas células. Como ya hemos señalado antes la HTA asociada a ATII produce un aumento de la inflamación en las paredes vasculares, con infiltración de monocitos y macrófagos, disfunción endotelial y aumento de ROS. En los

ratones en los que se eliminaron los monocitos y los macrófagos todas estas respuestas a la ATII (HTA y cambios vasculares) no aparecieron. Llamativamente cuando se reintrodujeron monocitos en estos ratones la HTA se restablecía, pero no cuando se reintroducían granulocitos (39).

Los monocitos/macrófagos están pues implicados en la génesis de la HTA por diversos mecanismos (31), el del sistema Renina-Angiotensina comentado en el párrafo anterior es uno de ellos. Otro sería el fenómeno de diferenciación de los macrófagos derivados de la médula ósea (BMDM) a un fenotipo proinflamatorio en presencia de retención de sal (40). Además los macrófagos juegan un importante papel en el daño inducido por la hipertensión al riñón, cerebro y aparato vascular, estando implicada en este daño la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1 o CCL2), que se une al receptor 2 CC de quimioquinas (CCR2) en los monocitos, provocando su reclutamiento hacia tejidos dañados (41). Hallazgos recientes muestran que el papel de los macrófagos en la activación del SRAA podría ser más complejo de lo esperado, y que la activación de los receptores AT1 de los macrófagos podría proporcionar un mecanismo de feedback que atemperaría los efectos patogénicos de la angiotensina sobre el riñón, la vasculatura y el sistema nervioso. En concreto la activación de los receptores AT1 de los macrófagos tisulares les empujaría a diferenciarse hacia M2 en lugar de M1 (31).

#### Sistema nervioso autónomo, inflamación e HTA

Los efectos de la unión a receptores Toll-like se ven influidos por el sistema nervioso autónomo. Como ejemplo tenemos un reflejo inflamatorio, en el cual las citoquinas y



prostaglandinas liberadas previamente activan los nervios vagales aferente que transmiten información al tronco del encéfalo, el hipotálamo y centro superiores. Las señales reflejas del tronco del encéfalo alteran el comportamiento, reducen la variabilidad de la frecuencia cardíaca e incrementa el flujo simpático (42). Además la activación del sistema nervioso simpático debida a estímulos que promueven la HTA (angiotensina II, ROS y retención de sodio) produce una estimulación de los nódulos linfáticos y el bazo (43-45). Se ha demostrado que la inyección de angiotensina II en los ventrículos cerebrales produce un aumento de la actividad simpática esplénica, y en consecuencia, un aumento de la expresión de ARNm de interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 2 (IL-2), IL-6, interleuquina 16 (IL-16) y TGFβ-1 en los esplenocitos. La simpatectomía esplácnica elimina estas respuestas (46).

### Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa es mucho más específica que la innata. Las células presentadoras de antígenos (APC) de los tejidos periféricos procesan las proteínas exógenas, convirtiéndolas en péptidos cortos que presentan integrados en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Estas APC presentan los antígenos a los linfocitos T, activándolos. Existe una diferenciación, de tal manera que las moléculas MHC-I activan a los linfocitos T CD8+ y las MHC-II a los linfocitos T CD4+. Los linfocitos T CD4+ activados proliferan, migran a las zonas de inflamación, activan a los linfocitos B para producir anticuerpos y producen citoquinas mediadoras de la respuesta inflamatoria. El otro subtipo de linfocitos T, los CD8+, también son activados al serles presentados

antígenos por las APC. Al ser activados estas células liberan moléculas que destruyen las células adyacentes (como perforinas y granzimas) y también liberan citoquinas mediadoras de la respuesta inflamatoria (29).

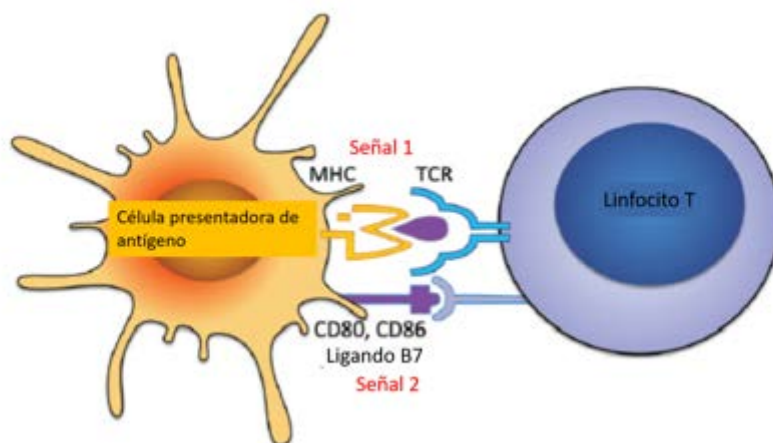
Los mismos factores que forman parte del origen de la HTA (angiotensina II, aldosterona, citoquinas, fuerzas de estiramiento sobre las paredes vasculares...) estimulan la producción de oxidasas de NADPH, alteran la síntesis de NO y favorecen el aumento de ROS, todos ellos estímulos oxidativos que a su vez promueven la respuesta inflamatoria. Por ejemplo, la permeabilidad endotelial aumenta debido a la lesión oxidativa, lo que aumenta la entrada de lipoproteínas al espacio subendotelial, donde son oxidadas y promueven la inflamación. Las sustancias antioxidantes como el Tempol que imita la acción de la enzima superóxido dismutasa tienen efectos antiinflamatorios en modelos de laboratorio. Así mismo el péptido inhibidor de la NADPH oxidasa disminuye la presión arterial y previene la acumulación de macrófagos durante la infusión de angiotensina II. Existen evidencias que demuestran que los ROS modulan la función de las células T. Existe por tanto una relación entre oxidación, sistema inmune, inflamación e hipertensión (28).

Las células T también son capaces de activarse por la presentación de neoantígenos, esto es, moléculas endógenas que se ven modificadas de tal manera que el organismo ya no las reconoce como propias. Esto puede ocurrir en relación con la lesión oxidativa, el aumento de las fuerzas de estiramiento dentro del vaso sanguíneo y la aterosclerosis, todas ellas situaciones que participan en la génesis de los estados hipertensivos (28).

Si nos centramos en la relación entre inmunidad e HTA, encontramos un trabajo en los años 60 que mostraban que la inmunosupresión atenúa la hipertensión en ratas con un

infarto renal parcial (47). Otros trabajos sugieren que las células T son importantes en la HTA inducida por mineralocorticoide (48). En los últimos años los estudios que relacionan la inmunidad con la génesis de la HTA se han multiplicado. En ratones genéticamente modificados para carecer de linfocitos T y B se ha comprobado que el grado de HTA causada por la infusión de angiotensina II está claramente disminuido (26). Además las células T han demostrado ser esenciales para el desarrollo de la hipertensión inducida por DOCA y noradrenalina (49).

La molécula MHC/antígeno interacciona con el receptor específico de las células T (TCR) produciendo la activación de dichas células, esta activación se conoce como señal 1. Para la activación completa de las células T es necesario que se produzca una coactivación de las mismas, a través de la interacción entre el receptor CD28 y los ligandos B7 (CD80 y CD86) en la célula presentadora de antígenos. Esta última interacción se conoce como señal 2, sin la cual los linfocitos T parcialmente activados no terminan su maduración y frecuentemente acaban en apoptosis (29). Cuando se utiliza un agente que se une al ligando B7 bloqueando su unión a la proteína CD28, el abatacept, se produce una disminución de la presión arterial en ratones con HTA mediada por Angiotensina II o por DOCA. Esto demuestra que la coestimulación de las células T tiene un papel en el desarrollo de la HTA (50). El mecanismo comentado en este párrafo se basa en la vía clásica de activación de células T (Ilustración 2) (29).



*Ilustración 2 Vía clásica para la activación de los linfocitos T*

*Las células presentadoras de antígeno, incluyendo las células dendríticas, células B, macrófagos y otros, procesan los antígenos a péptidos y los presentan en forma de complejos mayor de histocompatibilidad (MHC). MHC-I presenta a linfocitos T CD8+, mientras que MHC-II presenta a linfocitos T CD4+. El complejo péptido/MHC es reconocido por un único receptor de linfocito T (TCR), representando la señal 1. Además, ocurren otras interacciones receptor/ligando junto con la interacción TCR/MHC para que se produzca la sinapsis inmunológica. Una de esas señales es la interacción coestimuladora entre CD28 y el ligando B7, denominada Señal 2. Sin esta última interacción la activación completa del linfocito T no ocurre. Las células T poseen numerosos receptores accesorios que modifican la respuesta a las Señales 1 y 2, la proliferación y la producción de citoquinas (Señal 3) Reproducido con permiso de McMaster, W. G., A. Kirabo, M. S. Madhur and D. G. Harrison (2015). "Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage." *Circ Res* **116**(6): 1022-1033. Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.*

Uno de los mecanismos por los cuales los linfocitos T promueven la respuesta hipertensiva parece ser la liberación de citoquinas. Basándose en trabajos anteriores (26, 51) se ha planteado la hipótesis de que el estímulo hipertensivo promueve la acumulación de células T activadas en la grasa perivascular y en el riñón (28). En estas localizaciones liberan citoquinas que son a la vez proinflamatorias y promueven la HTA. En concreto el antagonista del TNF  $\alpha$  etanercept reduce la respuesta hipertensiva a la fructosa y a la angiotensina II (52), entre otros efectos. Entre otros mediadores los linfocitos T secretan citoquina IL17 proinflamatoria que contribuye a la HTA (53).

La *senescencia inmunitaria* es un concepto relevante para la enfermedad cardiovascular y la HTA. Tras la involución del timo al principio de la edad adulta, las células T naíf disminuyen y aumentan las células de memoria, sobre todo las células de memoria efectoras T CD8<sup>+</sup> (54). Tras numerosas divisiones estas células asumen un fenotipo senescente, que se caracteriza por acortamiento de los telómeros, pérdida de los factores de coestimulación CD27 y CD28 y un incremento del marcador de superficie CD57. Debido a la ausencia de receptores de coestimulación las células T senescentes son incapaces de la activación clásica por unión MHC/TCR. Sin embargo estas células presentan un estado persistente de activación proinflamatoria, produciendo interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-6 y TNF $\alpha$ . Las células CD8<sup>+</sup> senescentes también producen grandes cantidades de granzima citotóxica. Además estas células se han encontrado en placas ateroscleróticas de humanos con angina inestable (55). En el trabajo de Youn et al se encontró que en humanos hipertensos y relativamente jóvenes existe un aumento de las células T CD8<sup>+</sup> circulantes que son deficientes en CD28 y producen un exceso de IFN $\gamma$ , perforinas y granzimas. La importancia de estas células en la génesis de la HTA está por estudiar, pero podrían jugar un papel importante (29, 56).

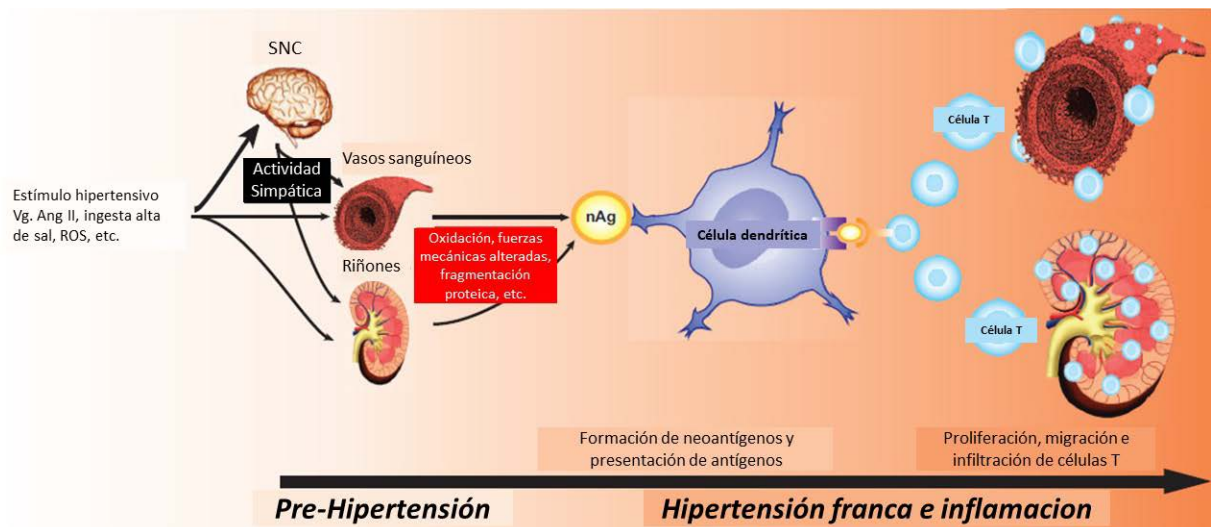
Existen modelos experimentales surgidos gracias a la inmunología, que han permitido modificar los animales de experimentación para estudiar mejor el fenómeno hipertensivo. Los genes activadores de la recombinasa (RAG) 1 y 2 son responsables de la recombinación de las secuencias genéticas que codifican las inmunoglobulinas y el receptor de las células T. Los ratones que carecen de estos genes no desarrollan linfocitos T y B (57, 58). Los ratones sin gen RAG 1 presentan una respuesta hipertensiva disminuida frente a la administración de angiotensina II o DOCA-sal. La transferencia de células T (pero no B) es capaz de restaurar la respuesta hipertensiva (26). También se ha

comprobado que los ratones con inmunodeficiencia severa combinada (a efectos prácticos la misma deficiencia inmune que tienen los ratones sin genes RAG 1 y 2) están protegidos contra la HTA (51).

La importancia de las células T en la aparición no solo de la HTA sino también del daño renal se ha visto remarcada por los estudios en los que se ha comprobado que el agente supresor de estas células, micofenolato de mofetilo, reduce la presión sanguínea y la inflamación renal en modelos experimentales de HTA (59, 60). Esta ampliamente estudiado que la HTA dependiente de sal, que se produce por un problema en la absorción renal de sodio, se relaciona con la infiltración renal de células inmunitarias (61).

#### Hipótesis integradora de la relación del sistema inmune y la respuesta inflamatoria con la HTA

Harrison et al plantea una hipótesis en la que primero se produce un estado prehipertensivo, con la aparición de estímulos como el aumento de angiotensina II, retención de sodio, aumento de ROS (Ilustración 3). Esto promueve una activación simpática que conlleva la aparición de lesión oxidativa, aumento de las fuerzas mecánicas sobre el vaso sanguíneo y la fragmentación de proteínas. El siguiente paso en este modelo sería la formación de neoantígenos que una vez presentados a los linfocitos T por las APC provocarían la activación, migración y proliferación de los primeros, contribuyendo decisivamente a la instauración de la respuesta hipertensiva (28).



*Ilustración 3 Rol propuesto de las células T en la inflamación e hipertensión.*

*Estímulos hipertensivos como la angiotensina II y las causas una elevación modesta en la presión (prehipertensión), en gran parte debido al estímulo central y vía efectos directos en el riñón y en la vasculatura. Nuestra hipótesis es que esto conduce a la formación de neoantígenos, promoviendo la entrada de otras células inflamatorias como macrófagos. Estas células inflamatorias liberan citoquinas que causan vasoconstricción y promueven la absorción de agua y sodio causando en último término hipertensión franca. Reproducido con permiso de Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011;57(2):132-40 (2) Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur*

## Hipótesis de la retención de sodio en el tejido conectivo

El sistema inmune y su interrelación con los estados hipertensivos pueden tener también consecuencias a nivel del manejo del líquido intersticial. Se ha sugerido un concepto novedoso del control del volumen de líquido intersticial y la carga de sodio por parte del tejido conectivo. Este control sería independiente del volumen extracelular total, y se cree que lo llevan a cabo macrófagos tisulares de la piel, mediante un mecanismo de acumulación de sodio en la HTA sensible a sal, sin que medie acumulación de agua. Una dieta rica en sal en ratas ha demostrado causar acumulación intersticial hipertónica de sodio, con un aumento de la densidad e hiperplasia de la red de capilares linfáticos inicial. Se especula que el sodio probablemente se uniría en este proceso a la GAGs (mucopolisacáridos). Los mecanismos involucrados incluyen la activación de la proteína impulsora de la respuesta a la tonicidad (TonEBP) de las células del Sistema fagocítico mononuclear (MPS) del tejido conectivo (62).

## Citoquinas e HTA

La participación del sistema inmune, ya sea el componente innato o el componente adquirido, desencadena la producción de citoquinas que van a jugar un papel fundamental en la génesis de la HTA.



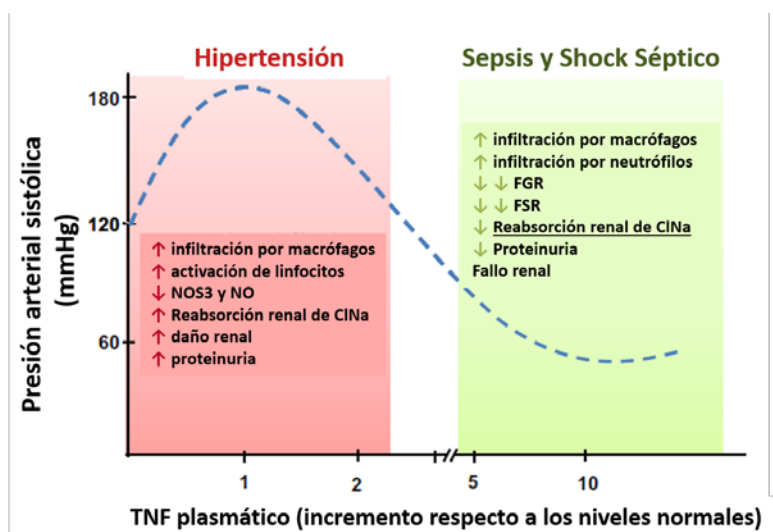
### *Factor de necrosis tumoral alfa. TNF $\alpha$*

El TNF $\alpha$  es sintetizado por distintas células del organismo humano: células T, macrófagos, células endoteliales fibroblastos y células neuronales (29). Actúa sobre dos receptores celulares, TNFR1 y TNFR2, ubicuos en el organismo. La activación de estos receptores desencadena numerosas señales, incluyendo vías de muerte y supervivencia celular, activación de la NADPH oxidasa, quinasas c-Jun N-terminales y el factor nuclear kappa B(63). El factor nuclear kappa B y la activación de la oxidasa NADPH contribuyen a muchos de los efectos cardiovasculares y renales del TNF $\alpha$ , incluyendo la producción de quimioquinas y moléculas de adhesión, el remodelado vascular y la retención de sodio en el riñón (64).

La molécula de TNF $\alpha$  altera la producción endotelial de NO, lo cual puede contribuir a la aterosclerosis e hipertensión. Por un lado aumenta la producción de superóxido al estimular a la NADPH oxidasa. Por otro disminuye la expresión de la sintetasa endotelial de oxido nítrico (eNOS), disminuyendo la capacidad del endotelio de producir NO, lo cual promueve la vasoconstricción (65).

El TNF $\alpha$  tiene efectos a nivel renal que pueden promover la aparición de HTA (66). Disminuye la expresión de eNOS en las células medulares de la porción ascendente del asa de Henle(67). El NO inhibe la reabsorción de sodio en varios lugares del túbulo renal, y su inhibición conlleva retención de sodio (68). El efecto del TNF $\alpha$  sobre la PA y la función renal se modifica en función de la concentración del ligando, de tal manera que, con concentraciones de 1 a 2 veces las normales, el TNF $\alpha$  aumenta la reabsorción de NaCl y disminuye la eNOS produciendo un hipotético aumento de la PA, mientras que si los niveles siguen aumentando disminuye a >5 veces los normales, se produce una

disminución de la reabsorción renal de NaCl que potencialmente podría producir una caída de la PA (66) (Ilustración 4).



*Ilustración 4 Diagrama que representa los efectos del incremento en los niveles de TNF- $\alpha$  en la función renal y el hipotético efecto en la presión sanguínea.*

*Incrementos de 1 a 2 veces del TNF- $\alpha$  están presentes en la hipertensión mientras que incrementos de TNF- $\alpha$  >5 veces se observan en el shock séptico. La línea punteada representa la relación teórica entre los niveles de TNF- $\alpha$  y la presión sanguínea. NO, óxido nítrico; NOS3, óxido nítrico sintasa tipo 3; TFG, tasa de filtración glomerular; FSR, flujo sanguíneo renal. Modificado con permiso de Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor-alpha: regulation of renal function and blood pressure. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;304(10):F1231-42.*

De nuevo en relación con la HTA, se ha observado que la infusión de angiotensina II estimula a las células T para producir TNF $\alpha$ . El etanercept, que actúa como antagonista del TNF $\alpha$ , abole la respuesta hipertensiva y la producción de superóxido por el endotelio vascular que son causadas por la angiotensina II (26). En los ratones “knockout” para TNF $\alpha$  (TNF $\alpha$ <sup>-/-</sup>) se ha demostrado una ausencia prácticamente total de aumento de la presión arterial y de la hipertrofia ventricular izquierda en respuesta a la infusión crónica de angiotensina II (69). Este estudio mostró que la ingesta de agua inducida por la angiotensina II se encontraba reducida en los ratones que no expresaban el TNF $\alpha$ , lo que indica que esta citoquina podría actuar a nivel del SNC.

### *Interleuquina 1*

IL-1 $\beta$  (70) es miembro de la superfamilia de citoquinas proinflamatorias IL-1 (71). Los monocitos y los macrófagos son las principales fuentes de producción de IL-1 $\beta$  (72). Sin embargo otros tipos celulares como las células endoteliales vasculares también pueden generar estas citoquinas en determinadas situaciones (73, 74). Las acciones proinflamatorias de la IL-1 $\beta$  se consiguen mediante la estimulación de su receptor de superficie específico, el receptor IL-1 tipo 1 (IL-1R1). Este receptor se encuentra en numerosos subtipos de leucocitos importantes para la inflamación vascular y renal en la hipertensión.

Las citoquinas de la familia IL-1 se consideran citoquinas de “respuesta rápida”. Se liberan en las etapas tempranas de la respuesta inmune y provocan la posterior activación en cadena de otras citoquinas proinflamatorias. La IL-1 $\beta$  estimula la liberación de IL-6 e IL17a (75, 76).

Las IL-1 $\beta$  tienen efectos directos en la pared vascular que podrían ser causantes de un estado prohipertensivo. Las grandes arterias de ratas, al ser incubadas *ex vivo* con IL-1 $\beta$  mostraron una relajación dependiente del endotelio en respuesta a la acetilcolina alterada, en comparación con vasos incubados con vehículo (77).

Existe evidencia de que los niveles circulantes y en tejidos vasculares de IL-1 $\beta$  están elevados en la hipertensión. Por ejemplo los pacientes con hipertensión esencial tienen niveles séricos de IL-1 $\beta$  más elevados que los controles normotensos (78). Además los monocitos extraídos de sangre periférica de individuos hipertensos generan mayores cantidades de IL-1 $\beta$  en respuesta a la estimulación *ex vivo* con angiotensina II o lipopolisacáridos que los monocitos de controles normotensos (79, 80). Estos hallazgos

no solo sugieren que los monocitos de individuos hipertensivos están cebados para la producción de IL-1 $\beta$ , sino que la angiotensina II podría actuar directamente sobre los monocitos para iniciar la producción y/o la liberación de esta citoquina. Apoyando esta idea, se ha comprobado que los antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina inhiben la producción de IL-1 $\beta$  de los monocitos extraídos de pacientes hipertensos, tanto cuando se administran *in vivo* como cuando lo hacen *ex vivo* (79, 80). Dado que los monocitos se acumulan en las paredes vasculares y en el intersticio renal durante la hipertensión(39, 60), estas células podría representar una fuente significativa de IL-1 $\beta$  vascular y renal (70).

Parece existir un aumento de la reactividad a la IL-1 $\beta$  en la HTA. Así el tratamiento *ex vivo* con IL-1 $\beta$  causó una mayor respuesta vasoconstrictora en las aortas de ratas hipertensas comparadas con las ratas normotensas, y además se observó que esto implicaba la activación de la COX (81). Si esta reactividad vascular aumentada se debe al aumento de IL-R1 o a los elementos de señalización secundarios no se ha determinado, pero este estudio ha sido el primero en determinar que la IL-1 $\beta$  induce directamente una respuesta vasoconstrictora, si bien solo en individuos hipertensos.

El IL-1Ra es un antagonista endógeno de los receptores IL-1R, que también pertenece a la familia de las IL-1 y se cree que tiene funciones antiinflamatorias (82). Los niveles de IL-1Ra se encuentran elevados en los pacientes con HTA esencial comparado con los individuos normotensos (83), y esto podría estar indicando una respuesta compensatoria a las concentraciones elevadas de IL-1 $\beta$ .

Existe una asociación clara entre la HTA y los niveles elevados de IL-1 $\beta$ , pero no se ha establecido claramente una relación de causalidad entre estos niveles elevados y la

aparición de HTA e inflamación vascular. Hasta el día de hoy solo un estudio ha utilizado modelos transgénicos para estudiar esta relación (84). En este estudio se mostró que la deficiencia del receptor IL-1R en ratones propensos a la aterosclerosis (IL-1R<sup>-/-</sup> ApoE<sup>-/-</sup>) se asociaba con una disminución de la respuesta hipertensiva asociada a una alimentación rica en grasas comparado con los controles (solo ApoE<sup>-/-</sup>). También se asoció con una disminución en el estrés oxidativo vascular y en la disfunción endotelial. Esto muestra que el receptor IL-1R podría constituir una diana farmacológica para el tratamiento de la HTA y la aterosclerosis.

### *Interleuquina 2*

La interleuquina 2 (IL-2) fue descubierta en 1975 (85), y fue una de las primeras citoquinas en ser caracterizadas a nivel molecular. Los efectos de la IL-2 se centran principalmente en los linfocitos T, promoviendo la proliferación de las células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> (86). También es un factor que atenúa la respuesta inmune previniendo la aparición de la autoinmunidad (87).

La IL-2 se ha sintetizado para su uso terapéutico siendo sus dos principales aplicaciones la terapia antitumoral en el carcinoma de células renales y en el melanoma (88) y como terapia inmune en los pacientes con infección por VIH (89). Existe además, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad  $\alpha$  del receptor de alta afinidad de IL-2, el daclizumab, que tiene utilidad terapéutica en la esclerosis múltiple.

La IL-2 es una citoquina clave en la respuesta inmune como se ha podido observar en los estudios con ratones “knockout” para el gen de la IL-2 y de su receptor. En primer lugar, la IL-2 juega un papel fundamental en la expansión de la mayoría de los linfocitos T activados. Ya originariamente se definió como factor de crecimiento celular de linfocitos

T. En segundo lugar la IL-2 juega un papel crucial controlando las respuestas inmunes. Su ausencia resulta en autoinmunidad grave debido a un fracaso en la eliminación de las células T activadas (90, 91).

Dado que la IL-2 es crucial para el crecimiento y expansión de las células T reguladoras, influencia indirectamente la producción de prácticamente todas las citoquinas derivadas de células T. Además las subunidades de los receptores de IL-2 y/o sus intermediarios intracelulares son usados por otros receptores de citoquinas, y por tanto hay un gran potencial para el antagonismo basado en la competición. La IL-2 también influye en la expresión de muchas citoquinas y quimioquinas y sus receptores. Por lo tanto los efectos de las señales dependientes de IL-2 dependerán de la concentración de IL-2 y de las otras citoquinas, así como los niveles relativos de las mismas y de sus receptores (92).

#### *Interleuquina 4*

La IL-4 ejerce una función multirreguladora en el organismo, y tiene una distribución ubicua de sus receptores en el organismo, con múltiples células que responden ante ella (93). La IL-4 se ha relacionado con las respuestas inflamatorias de tipo 2 (94), relacionadas con un amplio espectro de patologías desde la infección parasitaria por helmintos hasta la alergia y el asma (95). Se ha observado que en células endoteliales la IL-4 podría tener efectos proinflamatorios, opuestos a los de la IL-10 (96). Esta citoquina no se ha relacionado hasta la fecha con la génesis de la HTA.

#### *Interleuquina 6*

IL-6 es una glicoproteína de pequeño tamaño (21 kDa) identificada en 1980. Es sintetizada por numerosas células en respuesta a un amplio espectro de estímulos. La producen células de la inmunidad innata (macrófagos, células dendríticas y mastocitos

por ej.), células B y algunos subtipos de células T<sub>H</sub> (97). Además la IL-6 es secretada también por una variedad de células leucocitarias como células endoteliales, fibroblastos, astrocitos, células epiteliales y numerosas células malignas (98).

La expresión del receptor de la IL-6 se encuentra presente en la membrana de leucocitos y hepatocitos sobre todo. Este receptor es una proteína transmembrana que activa a su vez a otra glicoproteína, la gp130, que es ubicua en las células de todo el organismo. La unión de la IL-6 produce la activación del IL6R y la gp130, y juntos activan a la quinasa Janus (JAK). El resultado es la activación del principal factor de transcripción activado por la IL-6, el factor transductor de señales y activador de transcripción (STAT) 3. Además este receptor IL6R no requiere estar presente en la membrana de las células porque existe una forma soluble, que puede ser activada y luego activar a la proteína gp130 (99). Gracias a estas vías de señalización la IL-6 estimula la reabsorción ósea, la quimiotaxis de los neutrófilos y la diferenciación de las células T colaboradoras. Debido a que también estimula la producción en los hepatocitos de la proteína C reactiva, las elevaciones de este reactivo de fase aguda pueden reflejar la actividad de la IL-6.

La IL-6 se ha relacionado claramente con la respuesta inflamatoria implicada en distintas patologías como tumores, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis e hipertensión. Los niveles circulantes y en la sinovial de IL-6 se encuentran elevados en paciente con artritis reumatoide (100). También en pacientes de la enfermedad de Castleman y la enfermedad de Crohn se elevan los niveles séricos de esta citoquina (101).

El anticuerpo contra el receptor de IL-6, tocilizumab, ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide y se está estudiando su uso contra otras enfermedades autoinmunes (102).

Hay importantes evidencias de que la IL-6 podría contribuir a la aparición de la HTA. En sujetos hipertensos los niveles de IL-6 se correlacionan con la presión arterial, y se reducen con el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI) (103). La infusión de angiotensina II incrementa los niveles de IL-6 en humanos, siendo este efecto bloqueado por el tratamiento con espironolactona, lo que implica una participación del receptor mineralocorticoide (104). En ratones con un genotipo IL-6<sup>-/-</sup> la respuesta hipertensiva y la albuminuria que se dan en respuesta a una infusión de sal y angiotensina II se encuentran disminuidas, en comparación con los ratones no modificados (105). Este último trabajo corrobora no solo la relación de la IL-6 con la respuesta hipertensiva sal dependiente. En relación al manejo del sodio, también se ha visto que este puede estar influenciado por la IL-6, puesto que, en cultivos tisulares de túbulos colectores corticales, la IL-6 aumenta los niveles de proteínas y la actividad del canal de sodio epitelial (106), y, por tanto, tiene el potencial de incrementar la respuesta de retención de sodio “in vivo”.

La IL-6 se ha relacionado con el pronóstico postoperatorio en distintas cirugías. En el caso de la cirugía de esófago esta citoquina se encuentra aumentada tanto en suero como en líquido pleural en los pacientes que desarrollan una neumonía postoperatoria, respecto al grupo de los que no lo hacen. Este aumento es significativo en el postoperatorio inmediato y en el primer día postoperatorio, mientras que la neumonía se suele hacer evidente al quinto día postoperatorio en este estudio. Además la elevación de la IL-6 pleural se relacionó de manera independiente con un menor valor mínimo de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Los autores concluyen por tanto que la IL-6 podría ser un buen predictor de problemas de oxigenación y neumonía en el postoperatorio de pacientes sometidos a esofagectomía (107). En cirugía abdominal mayor se ha observado que los



niveles elevados de IL-6 en el primer día postoperatorio se relacionan una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias (108, 109). En línea con la íntima relación que existe entre las citoquinas proinflamatorias y la sepsis, se ha comprobado que, en pacientes sometidos a una cirugía mayor oncológica, la IL-6 en el primer día postoperatorio es un marcador predictivo de aparición de complicaciones sépticas (sepsis, sepsis grave o shock séptico) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Estableciendo un valor de corte de 310 pg/ml, la IL-6 en el caso de presentaba una sensibilidad de 90% y una especificidad del 58% para complicaciones sépticas, mientras que para el SIRS la sensibilidad era del 100% y la especificidad de 79% (110). En cirugía de resección pulmonar oncológica la IL-6 pleural es un marcador temprano (medida en el primer día postoperatorio) de complicaciones postoperatorias, mientras que la IL-6 sérica también se relaciona con la aparición de complicaciones pero su ascenso es más lento (7º día postoperatorio) (111). Sin embargo en otro estudio en pacientes de cirugía torácica con toracotomía la concentración de IL-6 sérica fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con SIRS respecto a los que no lo presentaron, ya en el primer día postoperatorio, mostrando la capacidad de la IL-6 de reflejar un estado inflamatorio elevado en el postoperatorio (112). Finalmente los niveles elevados de IL-6 en el primer día postoperatorio de cirugía de resección de cáncer de pulmón se han relacionado con una mayor recurrencia del mismo (113). Esto se explicaría por un papel protector y estimulante de la IL-6 sobre las células tumorales.

#### *Interleuquina 7*

La IL-7 es una citoquina pleiotrópica (114) crítica para la linfopoyesis de las células T (115, 116), presenta propiedades antivirales, antibacterianas, antifúngicas y

antitumorales (114, 117-120). En modelos animales de cáncer la IL-7 ha demostrado prolongar la supervivencia del huésped (121). El uso de la IL-7 para promover la inmunidad ha demostrado ser beneficioso en pacientes con neoplasias incurables, previniendo las recurrencias y ayudando a la recuperación de la función inmune (122). También se ha relacionado con la génesis de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus tipo I, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus eritematoso sistémico (123)

### *Interleuquina 8*

La IL-8 se trata de una citoquina proinflamatoria, de producción ubicua en el organismo, en distintos grupos celulares, como células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, células sinoviales, condrocitos, células epiteliales, incluso neutrófilos. Su acción principal parece ser quimioatrayente y proinflamatoria (124). Se ha demostrado su actividad en la inflamación en distintas reacciones inflamatorias agudas, como la dermatitis inducida por lipopolisacáridos, artritis inducida por interleuquina 1/lipopolisacáridos, enfermedad de repercusión pulmonar y glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos (125).

La IL-8 juega un papel especialmente importante en la inflamación presente en el daño pulmonar agudo, mediante la formación de complejos autoanticuerpos anti-IL-8/IL-8. Estos complejos interaccionan con receptores FCcRIIa, conduciendo al desarrollo del daño pulmonar agudo, promoviendo, entre otros mecanismos, la apoptosis de los neutrófilos. Estos complejos también podrían interactuar con células endoteliales en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (126).

### *Interleuquina 10*

La interleuquina 10 es una citoquina antiinflamatoria (29) que se descubrió originalmente por su capacidad para inhibir la producción de la IL-2 y el TNF $\alpha$  (127). Prácticamente todos los leucocitos la secretan, también las células dendríticas y las células endoteliales. La IL-10 actúa a través de un complejo de receptor transmembrana, formado por IL10R1 e IL10R2. La IL-10 inhibe la producción de citoquinas por las células T y los monocitos/macrófagos, y reduce la maduración de las células dendríticas, disminuyendo la presentación de antígenos, moléculas de histocompatibilidad y la expresión de la molécula coestimulante B7. Además, en las células T, la activación del TCR (receptor de células T) estimula la producción de IL-10 por un mecanismo de autorregulación (128).

Existen pruebas de la relación de la IL-10 con la respuesta hipertensiva, en concreto por su papel protector frente a esta. En Rusia, los individuos de la etnia Tatar, presentan un polimorfismo genético que afecta a la IL-10 (polimorfismo 627 del promotor de la IL-10) que les protege frente a la hipertensión esencial (129). Igualmente en la población coreana se han estudiado una serie de polimorfismos en la IL-10 y sus receptores que están relacionados con un aumento en la incidencia de hipertensión (130). Didion y sus colaboradores demostraron que la IL-10 puede proteger el endotelio vascular frente a la acción de la angiotensina II (131). En concreto analizaron la respuesta del endotelio de carótida de ratones “knockout” para IL-10 frente a ratones normales frente a la administración de ATII. La relajación endotelial producida por un baño de acetilcolina no se vio alterada en los ratones normales, pero sí en los que no producían IL-10. Este efecto se revirtió administrando una molécula para reducir los superóxidos, es decir que

probablemente la IL-10 protege al endotelio disminuyendo la formación de ROS. Además los ratones con genotipo IL-10<sup>-/-</sup> exhibieron un aumento en la síntesis de ARNm para IL-6 y TNFα en aorta, en comparación con aquellos que sintetizaban IL-10 de manera normal.

Es significativa la relación entre la preeclampsia y la IL-10. En el trabajo de Hennessy et al la IL-10 se encontraba disminuida tanto en el suero como en la placenta de las mujeres con preeclampsia (132). En un reciente trabajo sobre un modelo de preeclampsia en ratas se ha observado que la infusión de IL-10 disminuye la respuesta hipertensiva y regula la respuesta inmune en forma de linfocitos T reguladores (133).

La IL-10 también se produce por la microglía, y parece que podría estar relacionada con la hipertensión de origen neurogénico. La ATII y los radicales libres de oxígeno producen un aumento de la síntesis de IL-6 y TNFα en el hipotálamo y la médula rostral ventral lateral, mientras que en esas mismas zonas disminuye la IL-10. Probablemente el cerebro actúe facilitando la respuesta hipertensiva en situaciones de inflamación o de activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (134).

#### *Relación IL-6/IL-10*

Como se ha comentado en párrafos anteriores, la infusión de ATII y la presencia de radicales libres se relaciona con un aumento de la IL-6 (proinflamatoria) mientras que la presencia de IL-10 (antiinflamatoria) protege contra ese ascenso y su disminución se relaciona con ascensos aun mayores. La relación IL-6/IL-10 aumentada se asocia a un peor pronóstico en los pacientes que cumplen criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (135). Incluso en algunos estudios se ha observado que dicha relación se puede modificar farmacológicamente, con corticoides, disminuyendo la IL-6

y aumentando la IL-10. Esta modificación del ratio IL-6/IL-10 podría mejorar el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (136), si bien metaanálisis posteriores no apuntan en esta dirección (137). En relación a la modificación farmacológica de este ratio, se ha observado también que el propofol produce un aumento del cociente IL-6/IL-10 mayor que el isoflurano en pacientes alcohólicos sometidos a anestesia para cirugía (138). La cirugía supone una causa conocida de SIRS, y en este contexto los pacientes que desarrollan este cuadro tras la cirugía también presentan una ratio IL-6/IL-10 elevada (139).

## NO

El NO se produce endógenamente en humanos a partir del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas conocidas como NOSs (sintetasas del óxido nítrico) (140). Los genes de las tres isoformas NOS diferentes (NOS endotelial (eNOS), NOS neuronal y NOS inducible) se encuentran en diferentes cromosomas. eNOS, también conocida como NOS3, se descubrió por primera vez en el endotelio vascular y desempeña un papel importante en la regulación del tono vascular. La NOS neuronal, también conocida como NOS1, se descubrió en el cerebro y participa en la fisiología neuronal central y periférica. Tanto la eNOS como la NOS neuronal se expresan de forma constitutiva, y su activación depende del calcio y la calmodulina. La NOS inducible, también conocida como NOS2, se identificó por primera vez en los macrófagos y es importante para combatir la infección. Como lo indica su nombre, la transcripción de NOS inducible es inducida por agentes involucrados en la inflamación y la infección, como las citoquinas y los lipopolisacáridos (141). En los animales en los que se administran inhibidores de la NOS se han registrado respuestas hipertensivas (142).

## HTA y riesgo de complicaciones en el perioperatorio

El control perioperatorio de la tensión arterial es una de las piedras angulares del manejo de los pacientes hipertensos. La HTA es un factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares tras la anestesia y la cirugía. Además la cuantía de las cifras tensionales en el preoperatorio inmediato e intraoperatorio también es importante, a mayores valores mayor riesgo. Parece claro que el estadio 3 hipertensivo (PAS  $\geq 180$  mmHg y/o PAD  $\geq 110$  mmHg) es el que más riesgo tiene de cara al perioperatorio. También se ha observado un aumento de la morbilidad en pacientes con hipertensión en estadio II (PAS 160-179 mmHg y/o PAD 100-109 mmHg) con evidencia de daño en órganos diana (143).

En un metaanálisis y revisión sistemática de 30 estudios observacionales, la HTA se asoció a un aumento del 35% de las complicaciones cardiovasculares mayores (144). Se consideró complicación cardiovascular mayor las siguientes variables: muerte, infarto de miocardio, angina nueva o aumento de su gravedad, insuficiencia cardíaca, arritmias graves y accidentes cerebrovasculares. Una presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg inmediatamente antes de la cirugía ha demostrado relacionarse con un aumento de las complicaciones, incluyendo arritmias, isquemia miocárdica o infarto, complicaciones neurológicas y fallo renal (145). Los pacientes con una presión diastólica  $\leq 110$  mmHg no parecen presentar un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares, si bien no se evalúan otro tipo de complicaciones (146). Entre los pacientes con HTAs que se sometieron a una endarterectomía carotídea, el riesgo aumentado de hipertensión postoperatoria y alteraciones neurológicas se mostró elevado (147). En los pacientes con hipertensión sistólica aislada se ha observado un aumento del 40% en la morbilidad

cardiovascular tras la cirugía de bypass coronario (148). Durante la inducción anestésica para la cirugía, la activación simpática puede producir un aumento de entre 20 a 30 mmHg en la presión arterial y de entre 15 a 20 lpm en la frecuencia cardíaca en pacientes normotensos (145). Sin embargo pueden ocurrir respuestas exageradas en pacientes con un mal control tensional, de hasta 90 mmHg y 40 lpm (145). Según continúa la técnica de anestesia general, la consecuente inhibición del sistema nervioso simpático y la pérdida de la regulación de la PA por los barorreceptores pueden resultar en hipotensión intraoperatoria. La labilidad en la presión arterial parece más probable en los pacientes con HTA mal controlada (146), mientras que hay estudios que demuestran que los pacientes con HTA controlada responden hemodinámicamente de manera similar a aquellos que son normotensos (149). Es conocido que la HTA de larga evolución es un factor de riesgo mayor para el ictus, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva así como para la enfermedad vascular renal y periférica (150). La HTA no controlada constituye una de las razones principales de cancelación de cirugías electivas (151).

El Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Americana del Corazón “American College of Cardiology” y “American Heart Association” recomiendan que se evalúen los beneficios frente a potenciales riesgos de retrasar la cirugía en pacientes con PAS  $\geq 180$  mmHg y PAD  $\geq 110$  mmHg (3) en sus últimas guías sobre manejo de los pacientes con HTA.

Debemos destacar que los estudios que analizan las complicaciones postoperatorias en pacientes hipertensos se centran en los eventos cardiovasculares, pero frecuentemente no se evalúan complicaciones relacionadas con otros órganos diana sobre todo riñón y

SNC, tampoco complicaciones pulmonares, estancia en unidades de cuidado intensivos y en hospital. Por todo ello es posible que las complicaciones postoperatorias globales en los pacientes hipertensos sean mayores de lo que se ha descrito.

### Respuesta inflamatoria en cirugía

El estímulo quirúrgico produce daño tisular local, ruptura de barreras físicas, exposición potencial a gérmenes ambientales y comensales, todo lo cual desencadena la aparición de inflamación local. Además los pacientes sometidos a cirugía pueden recibir canulación intravenosa, anestesia general, intubación traqueal, ventilación mecánica, cateterización urinaria, circulación extracorpórea y más agresiones que rompen las defensas cutáneas y epiteliales, siendo una causa añadida de inflamación. La intensidad global de la respuesta inflamatoria variará en función de los mediadores pro y antiinflamatorios, así como las respuestas inmunes innatas y adaptativas (152). En concreto se produce una elevación de las citoquinas proinflamatorias  $IL1\beta$ ,  $IL-6$  y  $TNF\alpha$ , lo cual produce una activación y reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (153). Actualmente no es posible predecir de una manera precisa que pacientes desarrollaran complicaciones, así como tampoco es posible tratar a los pacientes de manera preventiva con terapias específicas. Si esta activación es lo suficientemente potente se producirá una situación de SIRS, caracterizado por la alteración de los valores normales de varios parámetros fisiológicos. De esta manera el SIRS se diagnostica cuando se cumplen dos o más de los siguientes criterios (154):

- Temperatura corporal  $>38$  grados C o menor de 36 grados C



- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto
- PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Leucocitos > 12000/mm<sup>3</sup> o <4000/mm<sup>3</sup>
- > 10% de neutrófilos inmaduros

Esta respuesta inflamatoria es, de manera general, proporcional a la intensidad de la agresión quirúrgica. En cirugía abdominal las frecuencias del SIRS postoperatorio varían entre 16% y 89% (155, 156). No solo el trauma a los tejidos produce la activación de la inmunidad innata tras la cirugía, como se ha comentado anteriormente. En cirugía cardíaca la circulación extracorpórea es una causa independiente de activación del sistema inmune y de aparición de una respuesta inflamatoria debido a mecanismos celulares (macrófagos, neutrófilos, endotelio entre otros) y humorales (complemento, factores de coagulación, fibrinólisis), todo ello en una fase inmediata de contacto entre la sangre y el circuito. En una fase más tardía se produce inflamación por mecanismo asociados a la isquemia/reperfusión y a la producción de endotoxinas (157).

Las citoquinas séricas pro y antiinflamatorias y su ratio pueden utilizarse como marcadores de la respuesta inflamatoria. El TNF $\alpha$ , las interleuquinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, e IL-19 y el IFN- $\gamma$  se han asociado a la respuesta inflamatoria tras el trauma, la cirugía cardíaca, la cirugía de tórax o la cirugía maxilofacial entre muchas otras (158). Específicamente se ha relacionado el ratio entre la IL-6/IL-10 con la intensidad de la respuesta inflamatoria y la aparición de SIRS tras la cirugía. Al ser la IL-6 una citoquina proinflamatoria y la IL-10 antiinflamatoria, el aumento de este ratio indica una descompensación entre los estímulos proinflamatorios y los que controlan la respuesta inflamatoria (139). Lo mismo ocurriría con la ratio IL-8, proinflamatoria, IL-10. La mayor

expresión de citoquinas proinflamatorias en los pacientes quirúrgicos han demostrado tener un impacto sobre los resultados postoperatorios, aumentando la morbilidad de una manera directamente proporcional al grado de respuesta inflamatoria (139).

### Respuesta inflamatoria en cirugía torácica

La cirugía de resección pulmonar (CRP) es considerada como una cirugía mayor en la que se desarrolla un importante grado de inflamación postoperatoria, siendo más intensa que la que se produce durante la cirugía abdominal. De hecho está demostrado que, dentro de los distintos tipos de cirugías, la cirugía torácica se encuentra entre las que más respuesta inflamatoria producen (159). Esto es debido al hecho de que, a la manipulación y lesión de los tejidos por parte del cirujano, se añade el daño pulmonar que se produce durante esta intervención.

Las causas de este daño pulmonar en esta cirugía provienen de la necesidad de interrumpir la entrada de aire al pulmón intervenido, para facilitar la actuación quirúrgica en ese pulmón. Esto se conoce como ventilación unipulmonar. Para llevarla a cabo el método más utilizado es el control de la vía aérea mediante un tubo orotraqueal de doble luz, un dispositivo que permite ventilar de manera independiente el pulmón izquierdo y el derecho. La ventilación unipulmonar conlleva el colapso y posterior reexpansión del pulmón operado y cierto grado de sobredistensión en el pulmón ventilado. Durante este tipo de ventilación, la entrega de la mezcla gaseosa a un solo pulmón hace que este soporte unas presiones mayores de lo normal en la vía aérea favoreciendo la aparición del daño pulmonar inducido por la ventilación (VILI) a lo que

se añade el hecho de que ese pulmón recibirá una mayor cantidad de flujo sanguíneo (por la vasoconstricción pulmonar hipóxica que dirige sangre desde el pulmón colapsado al pulmón ventilado). Además, durante la ventilación unipulmonar el pulmón colapsado también sufrirá un cierto grado de daño, de similar intensidad, pero debido a otros mecanismos fisiopatológicos como son el producido por la isquemia/reperfusión y la manipulación quirúrgica (160).

Se ha objetivado que la ventilación unipulmonar contribuye al aumento de citoquinas y otros marcadores de inflamación durante y después de la cirugía (32). Uno de los mecanismos por los que se produce la respuesta inflamatoria en la ventilación unipulmonar es por la reexpansión pulmonar, siendo esta respuesta inflamatoria mayor cuanto más tiempo haya durado la ventilación unipulmonar (161).

Durante la ventilación unipulmonar se produce una respuesta inflamatoria exagerada, que modifica la respuesta celular para controlar la inflamación y reparación de los tejidos dañados (162). Mediante el análisis de las muestras obtenidas en los lavados broncoalveolares durante la intervención se ha comprobado la relación entre el daño pulmonar que se produce durante la ventilación mecánica con la aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP) (163). Al daño de la ventilación mecánica habrá que añadir: 1) la especial susceptibilidad que tienen estos pacientes debido al daño anatómico de las estructuras relacionadas con la función respiratoria (pérdida de parénquima pulmonar, sección de músculos respiratorios y disfunción diafragmática), 2) la morbilidad respiratoria preoperatoria que frecuentemente muestran los pacientes sometidos a CRP (tabaquismo, EPOC) (164). Todo ello explica que las complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP) sean una de las principales

causas de morbilidad, mortalidad y aumento de estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a CRP. Recientemente, nuestro grupo ha publicado los resultados de ensayo clínico en el que mostrábamos una mayor incidencia de CPP y un incremento de la respuesta inflamatoria sistémica y pulmonar en los pacientes que recibían sevoflurano vs. propofol durante la CRP (165). Posteriormente, en un análisis retrospectivo, comprobamos que independientemente de la técnica anestésica empleada, los pacientes que desarrollaban CPP habían mostrado intraoperatoriamente y en las primeras 18 horas del postoperatorio una mayor respuesta inflamatoria sistémica y pulmonar que los pacientes que no presentaban esta complicación (166). Por tanto, nosotros, al igual que otros autores, consideramos que es de capital importancia la búsqueda de actuaciones encaminadas a disminuir la respuesta inflamatoria pulmonar/sistémica durante esta cirugía (167), y la vía farmacológica puede ser una de ellas.

Los efectos del daño pulmonar no se expresan únicamente en la aparición de CPP. Así, aunque puede ser el desencadenante inicial principal para poner en marcha la respuesta inflamatoria de fase aguda, se sabe que ésta afectará a otros órganos y sistemas. De ahí que el SDRA se considere actualmente como una entidad de ámbito sistémico. Se cree que tras la respuesta inicial producida en el pulmón se produce un fenómeno de descompartimentalización de las citoquinas presentes en los tejidos pulmonares con el subsiguiente paso de éstas a la circulación sistémica, siendo responsables en gran parte de la aparición del SIRS. Los estudios que han realizado mediciones simultáneas de citoquinas en las muestras de los lavados broncoalveolares y en sangre comprueban la mayor concentración de citoquinas en las muestras pulmonares. Diferentes autores han comprobado específicamente en la CRP la relación existente entre inflamación sistémica

y la aparición de CPP (168-170). Takenaka et al. demuestran como el SIRS refleja el grado del estrés quirúrgico en los pacientes sometidos a toracotomía y afecta a la estancia hospitalaria y recomiendan la monitorización postoperatoria de la IL-6 en estos pacientes (112). Fink-Neuboeck et al. comprobaron como la presencia de unos niveles elevados de IL-6 tras la cirugía torácica mayor predicen la aparición temprana del SIRS y ensombrecen el curso postoperatorio (171). Además se ha visto que los pacientes que muestran cambios preoperatorios en el polimorfismo de los genes que regulan la expresión de IL-6 y TNF desarrollarán con mayor frecuencia CPO tras la CRP (172). También se ha descrito la asociación entre la respuesta inflamatoria y la aparición de daño renal postoperatorio (173), taquiarritmias supraventriculares (174), disfunción cognitiva postoperatoria (175) y la intensidad del dolor perioperatorio (176).

Sin embargo no se ha estudiado la respuesta inflamatoria perioperatoria en función del grado de HTA, ni como se relaciona esta con la morbilidad postoperatoria. Por ello en nuestro estudio pretendemos comparar pacientes no hipertensos con pacientes que solo necesitan un fármaco para el control de la PA y finalmente con un tercer grupo de pacientes que necesitan dos fármacos o más para el control de la PA, reflejando esto una HTA de grado severo.

### Insuficiencia renal en cirugía torácica

En un reciente trabajo de Ahn et al. (177) encontraron una incidencia de FRA en cirugía torácica (resección pulmonar o cirugía esofágica) de 5,1%. Entre los que desarrollaron

esta complicación la HTA previa era más frecuente (61%) que entre los que no la desarrollaron (31%). No obstante en un estudio multivariante la HTA no demostró ser un predictor independiente de FRA en estos pacientes, si lo fue el tratamiento preoperatorio con IECAS o ARAII (OR 3.1 CI 1.8-5.4 p 0,0001).

En el contexto del perioperatorio la insuficiencia renal es un problema grave (178) que aparece con frecuencia. En cirugía cardíaca existen metaanálisis recientes que muestran una mediana de incidencia del 22,3% (179). En un metaanálisis de 2016 la incidencia de FRA tras cirugía abdominal mayor fue de 13,4% (IC 95% 10,9-16,4%) (180). El daño renal agudo ha demostrado aumentar la mortalidad a corto y a largo plazo, incluso en sus estadios iniciales (181, 182).

## HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro grupo es que en los pacientes hipertensos el incremento de la concentración de citoquinas proinflamatorias séricas provocadas por la intervención quirúrgica será mayor que la que ocurra en los pacientes no hipertensos, debido a que presentan de base un estado proinflamatorio relacionado con su patología cardiovascular. Igualmente es esperable que la morbilidad en el perioperatorio sea mayor en los pacientes hipertensos que en los no hipertensos, a consecuencia, entre otros factores, de una mayor respuesta inflamatoria. Así mismo creemos que existirá una mayor respuesta inflamatoria y, secundariamente, una mayor frecuencia de complicaciones en los pacientes con mayor grado de hipertensión frente a los que presenten una patología mas leve.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de nuestro estudio es comparar la respuesta inflamatoria perioperatoria –en los pacientes hipertensos (leves o graves) sometidos a cirugía de resección pulmonar, en comparación con los no hipertensos.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comparar las complicaciones postoperatorias cardiovasculares y renales entre los pacientes no hipertensos, hipertensos leves e hipertensos graves.

Comparar la estancia media hospitalaria postoperatoria entre los tres grupos de pacientes.

Comparar las complicaciones pulmonares postoperatorias entre los tres grupos de pacientes.

Comparar la mortalidad al mes, 6 meses y el año de la cirugía entre los tres grupos de pacientes.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos que se analizaran en este proyecto proceden del ensayo fase IV en un solo centro prospectivo y aleatorizado (NCT 02168751;EudraCT 2011-002294-29), que se aprobó por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital Gregorio Marañón (Nº181/11), Madrid, (Director Dr. Fernando Díaz Otero) en el 1º de Agosto de 2011

### Pacientes

Se incluyeron 174 pacientes sometidos a CRP. Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión (pacientes de ambos sexos que se realizaron CRP; participación voluntaria en el estudio; firma del consentimiento informado; edad mayor de 18 años y competente legalmente; cirugía programada; volumen espiratorio forzado en el primer minuto (VEF<sub>1</sub>) >50% o capacidad vital forzada (CVF) > 50%; no haber estado sometido a tratamiento de larga duración con corticosteroides o agentes inmunosupresores durante los 3 meses antes de la cirugía) y ninguno de los criterios de exclusión (embarazo y lactancia; transfusión de hemoderivados durante los 10 días previos; imposibilidad de la realización de una ventilación protectora; insuficiencia cardíaca [Clase funcional New York Heart Association 3 o 4] durante la semana previa a la cirugía).

## Aleatorización

Los pacientes se reclutaron consecutivamente entre 2013 y 2015 y se aleatorizaron a dos grupos en función del anestésico usado para el mantenimiento de la anestesia (propofol y sevoflurano). La dosis se tituló para mantener el índice biespectral entre 40 y 60. A su llegada al quirófano, los pacientes fueron asignados en un ratio 1:1 a uno de los dos grupos según un código de aleatorización generador por ordenador (EPIDAT 3.1). Los códigos se generaron antes de reclutar el primer paciente y se guardaron en sobres cerrados, cada uno con un número consecutivo escrito en el exterior. Estos sobres se guardaron en un armario cerrado y se proporcionaron al anestesiólogo encargado del cuidado anestésico intraoperatorio por un investigador que no estaba implicado en el cuidado del paciente. Solo dos de los investigadores han tenido acceso directo a la llave, que también se encontraba guardada en un sobre cerrado. Todos los participantes, anestesiólogos responsables de cuidado postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos, el cirujano torácico que seguía al paciente en la planta de hospitalización, y el personal de laboratorio que manipuló y analizó las muestras, estaban ciegos a los códigos de localización.

## Protocolo anestésico

Todos los pacientes siguieron el mismo protocolo anestésico. La analgesia se administró mediante un catéter paravertebral que se insertó en el hemitórax del mismo lado que

la toracotomía, entre T 4/5 y T 7/8, con una dosis inicial de  $0.3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  de bupivacaina 0,5% seguido de una infusión continua ( $6\text{-}10 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ ). La inducción se realizó con propofol ( $2\text{-}3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), fentanilo ( $3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) y rocuronio ( $0.6\text{-}1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). La intubación orotraqueal se realizó con un tubo de doble luz (calibre 35-37F en mujeres y 39-41F en hombres). La colocación correcta se verificó mediante visión directa con un fibrobroncoscopio y auscultación. Los parámetros aplicados durante la ventilación bipulmonar fueron: ventilación controlada por volumen, volumen corriente ( $V_c$ )  $8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  (peso ideal), presión positiva al final de la espiración (PEEP)  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , fracción inspirada de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ )  $0.4\text{-}0.5$  y una frecuencia respiratoria suficiente como para mantener un  $\text{CO}_2$  al final de la espiración ( $\text{EtCO}_2$ ) entre  $4$  a  $4.7 \text{ kPa}$ . Durante la ventilación unipulmonar fueron  $V_c$   $6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ , PEEP  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , hipercapnia permisiva y  $\text{FiO}_2$   $0.6\text{-}1$  para mantener  $\text{SatO}_2 > 90\%$ . Se realizaron maniobras de reclutamiento (según el método de Tusman et al.(183)) y se aplicó presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en el pulmón no dependiente cuando fue necesario para resolver la hipoxemia ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ ). Utilizamos una pauta de fluidoterapia restrictiva ( $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) para mantener diuresis  $> 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ .

### Parámetros hemodinámicos

La arteria radial se canalizó en todos los pacientes, usando el sensor FloTrac (Edwards Life Science Corp, Irvine, California, USA) para la monitorización continua del gasto cardíaco, el índice cardíaco, la variación del volumen sistólico, el índice de volumen sistólico y la presión arterial invasiva. Todos estos valores se fueron medidos con el

paciente en decúbito lateral en los siguientes momentos: inmediatamente antes del inicio de la ventilación bipulmonar, a los 30 minutos tras el inicio de la ventilación unipulmonar e inmediatamente tras la restauración de la ventilación bipulmonar.

### Parámetros respiratorios

Se recogieron la  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{EtCO}_2$ , Volumen corriente, volumen minuto, frecuencia respiratoria, presión pico, presión plateau, presión media, presión al final de la espiración y complianza pulmonar estática en tres tiempos diferentes: al inicio de la ventilación bipulmonar, a los 30 minutos tras el inicio de la ventilación unipulmonar y al final de la ventilación unipulmonar (respirador Primus , Drägerwerk, AG&Co. KGaA, Lübeck, Germany). También se calculó el incremento de presión ( $\Delta P$ ), que consiste en la presión plateau menos la PEEP, siempre que el paciente no haga esfuerzos inspiratorios.

### Muestras séricas

Se extrajo sangre arterial para el análisis de gases respiratorios ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$ , and  $\text{PaCO}_2$ ) y marcadores inflamatorios (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12,  $\text{TNF}\alpha$  y la MCP-1). Las muestras se obtuvieron en cinco momentos: basal inmediatamente antes del inicio de la ventilación unipulmonar, a los 30 minutos del inicio de la ventilación unipulmonar, inmediatamente tras la restauración de la ventilación bipulmonar, 6 horas después de la cirugía y 18 horas después de la cirugía.

## Muestras pulmonares

La concentración de biomarcadores inflamatorios se determinó en el lavado broncoalveolar obtenido en dos momentos distintos: 10 minutos antes del inicio de la ventilación unipulmonar e inmediatamente tras la reanudación de la ventilación bipulmonar. Las muestras del lavado broncoalveolar fueron tomadas de cada pulmón usando un fibrobroncoscopio de 4,5 mm introducido en el bronquio inferior izquierdo y en los bronquios inferior y medio derechos, hasta que se encontró resistencia. En cada pulmón primero se realizó una inyección de 25 ml de suero salino al 0,9%, desechando el sobrenadante, seguido de una segunda inyección de 25 ml de suero salino al 0,9% de la cual el fluido succionado fue analizado.

## Manipulación de las muestras y métodos de medida

Las muestras sanguíneas y de lavado broncoalveolar (BAL) obtenidas para la medida de marcadores inflamatorios fueron filtrados usando una gasa estéril y centrifugados a 400 g durante 15 minutos a 4°C. El sobrenadante fue almacenado a -20°C hasta su análisis en un laboratorio especializado. La concentración de citoquinas y MCP-1 fueron analizadas usando la técnica de Western Blot. La relación entre marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios fueron medidas usando los ratios IL-6/IL-10, IL-8/IL-10 y TNF  $\alpha$ /IL-10.

## Datos postoperatorios

Todos los pacientes fueron seguidos tras la cirugía hasta el alta y durante los primeros 30 días tras la cirugía. Se realizaron llamadas telefónicas de seguimiento un año después de la cirugía para medir mortalidad.

Se midió la Crp a las 48 horas (mg/dl), Crp en el 7 día postoperatorio, así como la diferencia entre la Crp basal preoperatoria y la Crp a las 48 h y a los 7 días. También se recogió la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  a las 6 h postoperatorias y a las  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  18 h postoperatorias.

Las complicaciones pulmonares postoperatorias se clasificaron según la definición de CPP que aplica el grupo ARISCAT (184): insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg en aire ambiente, una ratio  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$  o una  $\text{SpO}_2 < 90\%$  y la necesidad de oxigenoterapia); infección pulmonar (cuando un paciente recibe antibióticos por una sospecha de infección respiratoria y cumple al menos uno de los siguientes criterios: esputo nuevo o cambiado, infiltrados pulmonares nuevos o cambiados, fiebre, recuento de leucocitos  $>12000/\mu$ ); atelectasia (opacidad pulmonar con un desplazamiento del mediastino, hilio, o hemidiafragma, e hiperinsuflación compensatoria en el pulmón adyacente no atelectásico); derrame pleural (radiografía de tórax demostrando borramiento de seno costofrénico, pérdida de la silueta del hemidiafragma ipsilateral con el paciente erguido, evidencia de desplazamiento de estructuras anatómicas adyacentes o, en supino, una opacidad difusa en un hemitórax con las sombras vasculares preservadas); broncoespasmo (sibilancias espiratorias de nueva aparición tratadas con broncodilatadores).

Se registraron las complicaciones cardiológicas, incluyendo el infarto de miocardio (curva típica de CPK, CK-MB/CPK  $\geq 6\%$  o troponina-I  $\geq 1,5$  ng/ml con al menos uno de los siguientes criterios: dolor torácico, ondas Q patológicas, elevación o depresión del segmento ST, procedimiento arterial coronario); arritmias inestables (taquiarritmias ventriculares y supraventriculares con inestabilidad hemodinámica que requiere la administración de terapia antiarrítmica y/o cardioversión eléctrica) e insuficiencia cardíaca congestiva (evidencia clínica, hemodinámica y radiológica de sobrecarga hídrica pulmonar que requiere tratamiento diuréticos, vasodilatadores o simpaticomimético).

Se registraron las complicaciones quirúrgicas pulmonares, que fueron definidas como infección de la herida quirúrgica y fuga aérea prolongada que persistieron más allá del quinto día postoperatorio(185).

Se registró la incidencia de fracaso renal agudo postoperatorio, según las guías AKIN “Acute kidney injury network”(AKIN) (186), definido como un incremento de creatinina de al menos 0,3 mg/dl y/o una disminución de la diuresis por debajo de 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas.

Se registro el tiempo de estancia en UCI (horas), la readmisión en UCI, días de estancia en el hospital y mortalidad a los 30 días.

## Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico

El tamaño muestral se calculó basado en la frecuencia de CPP. De acuerdo con estudios previos, la incidencia global de CPP podría alcanzar el 40% (164, 187, 188) Para el grupo del sevoflurano, se calculó que el porcentaje de complicaciones podría reducirse al 20%. Para poder detectar diferencias era necesario incluir 85 pacientes por grupo con un riesgo  $\alpha$  de 5% y un riesgo beta de 20% en un contraste de hipótesis de dos colas. Como las pérdidas fueron estimadas en un 5%, la muestra final que fue necesario incluir sería de al menos 170 pacientes.

Se evaluará la normalidad de la muestra según el test de Kolmogorov-Smirnov. En las variables que presenten un ajuste de normalidad se compararan las variables continuas mediante el test de ANOVA. Para determinar que medias difieran una vez que se han detectado diferencias se usará el test post hoc de Bonferroni. En las variables que no presenten una distribución normal se utilizarían pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis). Para determinar que medias difieran una vez que se han detectado diferencias se usará la prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación de las variables cualitativas utilizaremos el test de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Se considerará significativa una  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizara el programa estadístico SPSS versión 21.0 para PC.

Para el análisis de los datos se dividió a los pacientes en tres grupos:

- No hipertensos (No-HTA)  $n=95$  aquellos que no tomaban ningún fármaco antihipertensivo).



- Hipertensos grado I (HTA I) n=38 si estaban bien controlados con un solo fármaco hipotensor.
- Hipertensos grado II (HTA II) n=41 si necesitaban dos o más fármacos hipotensores para control tensional.

## RESULTADOS

Se clasificó a los pacientes del estudio según no tomaran ningún fármaco para la HTA (no HTA) (n=95), pacientes hipertensos que se controlaban adecuadamente con un fármaco preoperatoriamente (HTA grado I) (n=38) o pacientes hipertensos que necesitaban dos o más fármacos hipotensores preoperatoriamente para el control de su tensión arterial (HTA grado II) (n=41).

### Características preoperatorias de los pacientes y datos intraoperatorios

Los tres grupos presentaban características similares en la mayoría de los datos preoperatorios (Tabla 2) e intraoperatorios (Tabla 3 y tabla 4). Destaca una diferencia significativa en la edad, siendo más joven el grupo de los no hipertensos ( $p < 0,05$ ). Así mismo las cifras de creatinina fueron significativamente más bajas en el grupo de los no hipertensos ( $p < 0,05$ ).

Respecto a los datos intraoperatorios, como se ha comentado fueron muy similares en los tres grupos de pacientes. La relación  $PaO_2/FiO_2$  era mayor en los pacientes no hipertensos que en los otros dos grupos ( $p < 0,05$ ). Así mismo las presiones arteriales medias y diastólicas mostraron un aumento significativo en los pacientes con HTA grado I ( $p < 0,05$ ).

Tabla 2 Características preoperatorias de los pacientes

	NO HTA n=95			HTA GRADO I N=38			HTA GRADO II n=41			Kruskal-Wallis
	Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ	
	50	25	75	50	25	75	50	25	75	
Edad (años)	59	53	68	67	61	71	68	64	76	<b>p&lt;0,05</b>
VEF1 pre (%)	99	83	111	91	76	106	92	76	101	NS
CVF pre (%)	104	95	123	99	88	114	100	92	105	NS
Índice Tiffeneau	75	67	83	74	63	79	70	66	77	NS
Creatinina preoperatoria (mg/dL)	0,78	0,67	0,94	0,90	0,77	1,11	0,94	0,84	1,14	<b>p&lt;0,05</b>
Duración de la cirugía (min)	275	220	345	305	229	366	320	250	383	NS
Me: mediana; IQ: intercuartil; VEF1 pre: volumen espiratorio forzado primer segundo preoperatorio; CVF pre: capacidad vital forzada preoperatoria; NS no significativo; Test estadístico: Kruskal-Wallis										

Tabla 3 Variables respiratorias

		BASAL			VUP 30 min			VUP FIN		
		Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ
		50	25	75	50	25	75	50	25	75
PaO2/FiO2	No-HTA	361	306	433	102	87	129	320	220	392
	HTA Grado I	339	277	373	101	89	128	319	258	401
	HTA Grado II	318	236	384	98	76	120	307	239	357
	Kruskal-Wallis	P=0.023			NS			NS		
PaCO2 (mmHg)	No-HTA	45	41	49	49	43	55	48	43	53
	HTA Grado I	46	41	50	48	45	51	48	43	52
	HTA Grado II	44	40	49	49	43	53	47	43	52
	Kruskal-Wallis									
Presión meseta en vía aérea (cm H2O)	No-HTA	18	16	20	20	18	23	18	15	21
	HTA Grado I	19	16	20	21	19	23	18	15	21
	HTA Grado II	18	16	21	22	19	25	19	16	22
	Kruskal-Wallis	NS			NS			NS		
Compliance pulmonar dinámica (ml/cm H2O)	No-HTA	39	33	44	28	24	34	38	31	45
	HTA Grado I	41	34	52	30	26	36	44	36	50
	HTA Grado II	40	34	50	29	23	37	36	28	51
	Kruskal-Wallis	NS			NS			NS		
Diferencia entre presión meseta y PEEP (Driving pressure) (cm H2O)	No-HTA	13	11	16	15	12	17	13	10	15
	HTA Grado I	12	11	16	15	14	17	12	10	14
	HTA Grado II	14	12	16	17	13	19	14	10	17
	Kruskal-Wallis	NS			NS			NS		
VUP 30 min: medidas en ventilación unipulmonar tras 30 minutos; VUP FIN: medidas al final de la ventilación unipulmonar Me: mediana; IQ: intercuartil; NS no significativo; Test estadístico: Kruskal-Wallis										

Tabla 4 Variables hemodinámicas

		BASAL			VUP 30 min			VUP FIN		
		Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ
		50	25	75	50	25	75	50	25	75
PAS (mmHg)	No-HTA	106	92	132	99	87	113	110	94	125
	HTA Grado I	113	95	138	111	95	130	116	97	130
	HTA Grado II	102	95	120	103	90	126	114	102	124
	Kruskal-Wallis	NS			NS			NS		
PAD (mmHg)	No-HTA	61	54	70	56	50	64	60	55	69
	HTA Grado I	63	54	75	63	56	71	64	57	70
	HTA Grado II	57	53	64	57	49	63	62	54	67
	Kruskal-Wallis	NS			0.031			NS		
PAM (mmHg)	No-HTA	76	66	89	72	64	80	80	69	91
	HTA Grado I	81	66	93	79	71	89	85	71	93
	HTA Grado II	74	68	83	75	64	81	79	69	88
	Kruskal-Wallis	NS			0.029			NS		
Frecuencia cardíaca (lpm)	No-HTA	73	62	81	73	65	83	76	65	85
	HTA Grado I	68	58	75	69	60	78	73	66	80
	HTA Grado II	68	61	79	67	61	83	72	60	83
	Kruskal-Wallis	NS			NS			NS		
Índice cardíaco (L.min.m <sup>-2</sup> )	No-HTA	2,5	2,1	3	2,4	2	2,9	2,7	2,2	3,1
	HTA Grado I	2,5	2,1	3,25	2,6	2,25	3,15	2,7	2,4	3,05
	HTA Grado II	2,4	2,1	3,1	2,36	2	2,95	2,7	2,3	3,3
	Kruskal-Wallis	NS			NS			NS		
VUP 30 min: medidas en ventilación unipulmonar tras 30 minutos; VUP FIN: medidas al final de la ventilación unipulmonar; PAS: tensión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; PAD: presión arterial diastólica; Me: mediana; IQ: intercuartil; NS no significativo; Test estadístico de Kruskal-Wallis										

## Respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica

Durante el período intraoperatorio no se detectaron diferencias significativas en los niveles de las citoquinas medidas en sangre en los tres grupos de pacientes. La única excepción fue la IL-7 que se encontró significativamente más elevada al finalizar la ventilación unipulmonar en los pacientes hipertensos de ambos grupos ( $p<0,05$ ). (*Tabla 5 y tabla 6*).

Durante el período postoperatorio existieron diferencias significativas en la concentración de las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6 e IL-7, a las 6 horas del postoperatorio. Estas moléculas mostraron una concentración significativamente menor en el grupo de los pacientes no hipertensos que en el de los hipertensos tipo II ( $p<0,05$ ), y también que los hipertensos tipo I ( $p<0,05$ ), salvo en el caso de la IL-1. En los pacientes con HTA grado II los niveles de IL-2 a las 24 horas del postoperatorio fueron significativamente mayores que en los otros grupos ( $p<0,05$ ).

Tabla 5 Marcadores inflamatorios perioperatorios

		BAS			VUP 30			VUP FIN			PO_6h			PO_24h		
		Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	No-HTA	7,09	6,52	7,54	8,57	7,86	9,14	<b>8,95<sup>&amp;</sup></b>	7,93	10,68	8,63	7,58	11,51	8,41	7,41	9,46
	HTA Grado I	7,13	6,56	7,43	8,61	7,82	9,02	9,89	8,24	11,62	8,56	7,33	10,60	8,31	7,39	9,49
	HTA Grado II	6,73	6,10	7,34	8,48	7,43	9,40	10,00	7,91	11,26	10,46	7,88	11,90	8,70	7,59	9,48
<b>IL-1</b>	No-HTA	26,98	24,56	31,62	29,99	28,38	34,20	31,11	27,79	35,79	<b>30,00*</b>	24,56	45,19	30,22	25,89	42,01
	HTA Grado I	26,74	24,82	32,31	32,21	28,48	35,39	31,47	27,65	36,48	<b>28,42*</b>	23,60	43,25	27,05	25,11	43,36
	HTA Grado II	28,23	24,75	31,76	32,16	28,68	34,55	32,37	29,84	36,98	41,84	26,61	46,17	39,69	26,56	43,78
<b>IL-2</b>	No-HTA	0,86	0,82	0,90	1,22	1,16	1,52	0,98	0,87	1,53	<b>1,01*</b>	0,91	1,37	<b>1,00*</b>	0,93	1,38
	HTA Grado I	0,86	0,80	0,90	1,27	1,16	1,58	0,98	0,86	1,52	0,98	0,89	1,31	0,97	0,92	1,33
	HTA Grado II	0,86	0,78	0,90	1,37	1,15	1,57	1,29	1,00	1,52	1,38	0,95	1,46	1,24	0,93	1,58
<b>IL-4</b>	No-HTA	0,34	0,31	0,37	0,34	0,31	0,38	0,35	0,32	0,38	0,37	0,34	0,40	0,39	0,36	0,44
	HTA Grado I	0,33	0,30	0,37	0,32	0,31	0,35	0,35	0,29	0,38	0,37	0,34	0,40	0,39	0,36	0,44
	HTA Grado II	0,32	0,29	0,36	0,34	0,30	0,36	0,35	0,31	0,38	0,37	0,36	0,40	0,41	0,37	0,48
<b>IL-6</b>	No-HTA	3,00	2,81	3,13	3,61	3,26	3,99	3,80	3,48	5,02	<b>3,51*</b>	2,96	4,89	3,41	2,99	4,31
	HTA Grado I	2,96	2,85	3,09	3,61	2,99	4,16	4,20	3,58	5,06	3,49	3,02	4,91	3,69	3,04	4,33
	HTA Grado II	3,03	2,83	3,20	3,82	3,32	4,01	4,82	3,62	5,10	4,85	3,19	5,13	4,05	3,08	4,46
<b>IL-7</b>	No-HTA	2,80	2,40	3,09	3,01	2,77	3,33	<b>5,06*<sup>&amp;</sup></b>	4,16	6,62	<b>4,22*</b>	3,92	7,22	4,00	3,19	4,57
	HTA Grado I	2,76	2,51	3,09	2,97	2,59	3,16	5,22	4,11	7,62	4,44	3,91	7,16	4,01	3,05	4,75
	HTA Grado II	2,78	2,48	3,10	3,14	2,85	3,60	6,14	4,72	7,69	7,14	3,99	8,18	4,34	3,61	4,63
<b>IL-8</b>	No-HTA	0,96	0,76	1,27	2,96	2,48	3,48	31,26	22,93	45,73	9,85	6,92	24,11	2,04	1,35	3,10
	HTA Grado I	0,91	0,69	1,31	2,85	2,16	3,50	27,75	22,04	50,96	9,39	7,41	23,18	2,07	1,21	2,95
	HTA Grado II	0,95	0,63	1,06	2,87	2,07	3,11	34,62	25,70	46,99	18,66	8,15	24,35	2,65	1,55	3,57

BAS: basal; VUP: ventilación unipulmonar; PO: postoperatorio; IQ: intercuartil; NS: no significativo; Test de Mann-Whitney post hoc: (\*) p <0.05 vs Grado II (&) p<0.05 HT (grado I y grado II) vs pacientes No-HTA

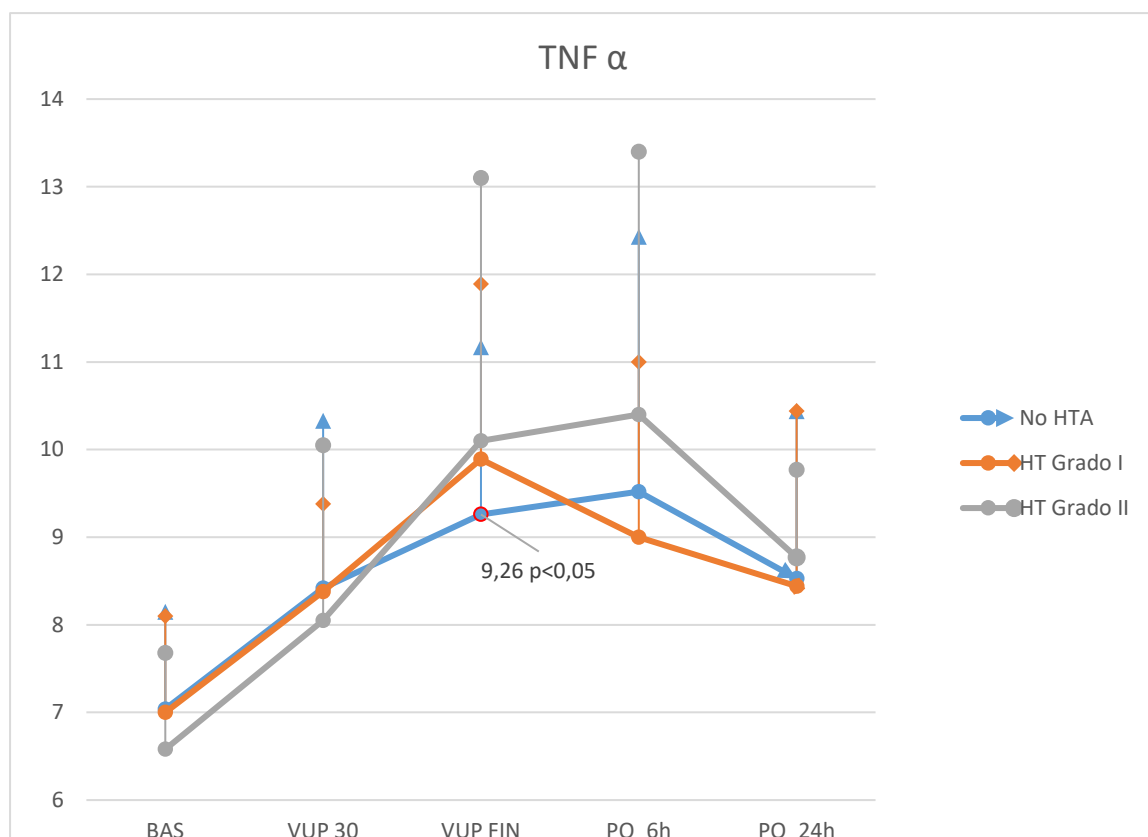
Tabla 6 Marcadores inflamatorios perioperatorios (CONTINUACIÓN)

		BAS			VUP 30			VUP FIN			PO 6h			PO 24h		
		Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75
<b>IL-10</b>	No-HTA	0,09	0,08	0,09	0,10	0,08	0,12	0,10	0,09	0,11	0,09	0,08	0,10	0,09	0,08	0,10
	HTA Grado I	0,09	0,08	0,09	0,10	0,09	0,11	0,10	0,09	0,11	0,09	0,09	0,10	0,10	0,09	0,10
	HTA Grado II	0,09	0,08	0,10	0,09	0,08	0,11	0,10	0,08	0,10	0,09	0,08	0,10	0,09	0,08	0,10
<b>IL-6/IL-10</b>	No-HTA	35,51	30,20	41,45	34,46	28,39	46,17	<b>39,91*</b>	33,19	53,83	<b>42,85*</b>	32,41	52,05	38,52	31,61	47,25
	HTA Grado I	33,40	30,59	37,23	35,56	29,82	46,55	40,80	32,90	55,12	44,69	31,50	51,98	41,75	31,51	45,52
	HTA Grado II	33,21	29,36	39,13	40,75	29,72	47,62	50,71	39,62	58,65	51,40	33,54	60,24	42,31	33,65	51,96
<b>NO</b>	No-HTA	30,49	28,64	32,56	31,98	24,67	38,59	32,86	29,42	40,88	28,41	25,33	30,92	28,96	25,85	31,23
	HTA Grado I	31,12	28,29	32,84	30,36	23,99	39,43	31,57	28,71	39,48	27,47	24,88	31,16	29,31	26,37	30,73
	HTA Grado II	31,91	28,49	34,02	36,33	28,94	39,70	37,37	31,18	41,65	27,46	25,68	30,68	29,34	26,25	31,55
BAS: basal; VUP: ventilación unipulmonar; PO: postoperatorio; IQ: intercuartil; NS: no significativo; Test de Mann-Whitney post hoc: (*) p <0.05 vs Grado II (&) p<0.05 HT (grado I y grado II) vs pacientes No-HTA																



## TNF $\alpha$

Los niveles de TNF  $\alpha$  se elevaron en todos los grupos en el punto VUP 30. Tanto en este punto como en el BAS se registró una tendencia a menores valores de TNF  $\alpha$  en el grupo de HTA grado II. Con la llegada del final de la ventilación unipulmonar esta situación se



Gráfica 1 Expresión TNF alfa en muestras sanguíneas a lo largo del estudio

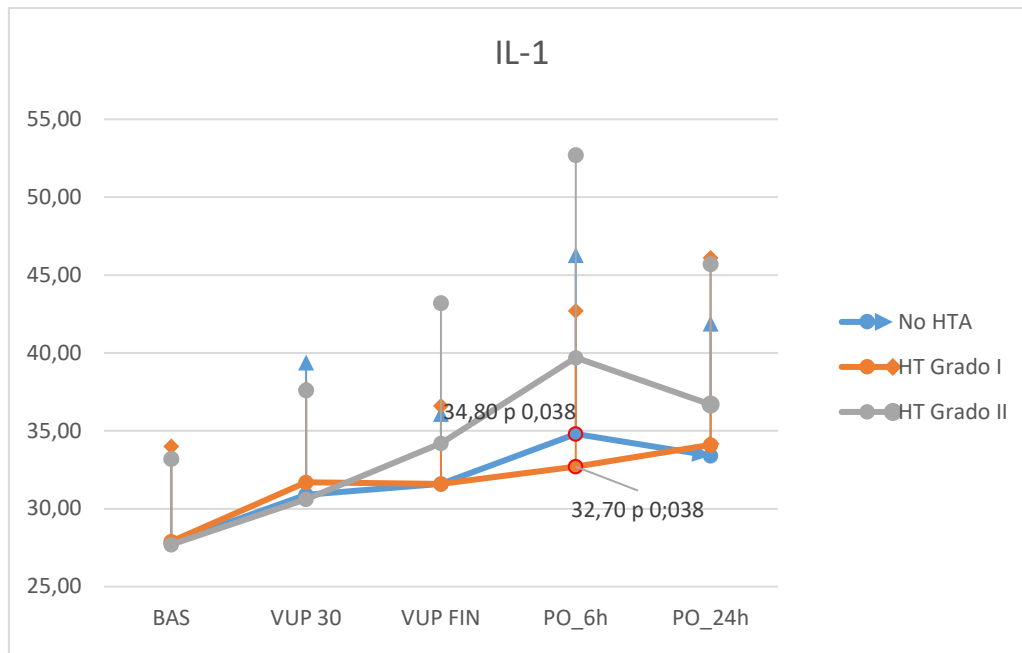
Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto

revirtió, aumentando en mayor medida los valores de TNF  $\alpha$  en los pacientes con HTA grado II, aunque también aumentaron en los de grado I, mientras que en los pacientes no hipertensos la subida continuó pero con una pendiente suavizada. Es en este punto donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los valores de los no hipertensos y los de los pacientes hipertensos (grado I y II). A las 6

horas del postoperatorio se mantenían las diferencias entre los pacientes hipertensos grado II, con niveles más altos de TNF  $\alpha$ , y los no hipertensos, con niveles más bajos. En los pacientes con HTA grado I los niveles de TNF  $\alpha$  bajaron a las 6 horas del postoperatorio mientras que en los otros dos grupos subieron. Finalmente a las 24 horas del postoperatorio los valores de esta citoquina disminuyeron en todos los grupos y se asemejaron, disminuyendo las diferencias entre ellos.

#### IL-1

Los niveles de IL-1 se elevaron en todos los grupos en el punto VUP 30 minutos a valores similares. Al final de la ventilación pulmonar la tendencia era clara hacia unos valores más bajos en los pacientes no HTA e HTA grado I con respecto a los de grado II, pero sin alcanzar significación estadística. Las diferencias entre los grupos continuaron aumentando, de tal manera que a las 6 horas del postoperatorio el grupo de no hipertensos y el de hipertensos grado I presentaron unos niveles plasmáticos de IL-1 significativamente más bajos ( $p$  0,038) que los pacientes del grupo de hipertensos grado II. A las 24 horas del postoperatorio los niveles de IL-1 en los pacientes HTA grado II bajaron en mayor medida que los de los no hipertensos, manteniéndose más altos los primeros pero perdiendo la significación estadística. Los valores de IL-1 en los pacientes HTA grado I continuaron subiendo, al contrario de los otros dos grupos, pero aun se mantuvieron menores respecto a los pacientes HTA grado II, de nuevo sin alcanzar significación estadística.



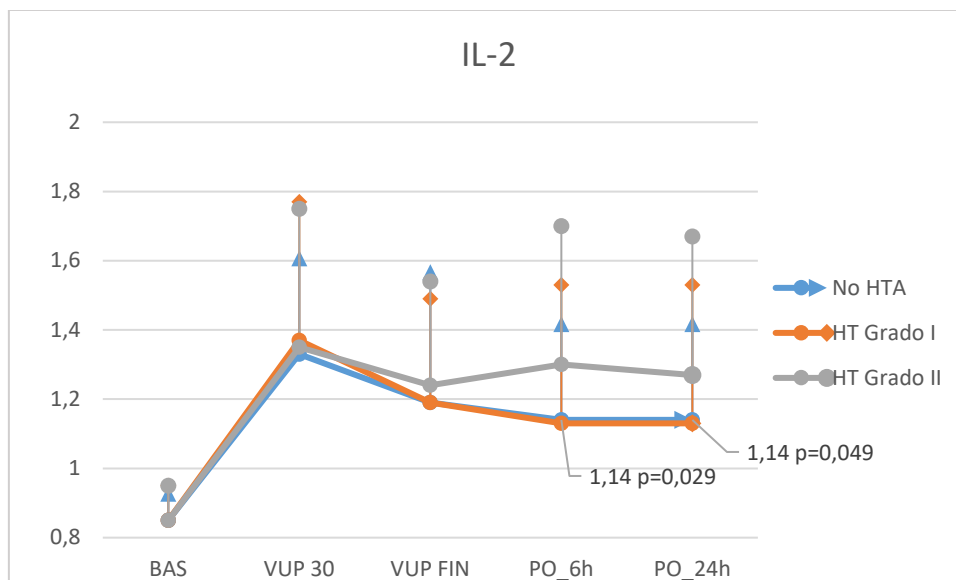
*Gráfica 2 Expresión IL-1 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio*

*Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto*

## IL-2

Con el inicio de la ventilación unipulmonar se produjo un importante incremento de los valores plasmáticos de IL-2 en los tres grupos a estudio, situándose en valores similares en este punto. Los niveles de IL-2 cayeron en el punto VUP FIN en los tres grupos, disminuyendo menos en los pacientes con HTA grado II (sin alcanzar una diferencia significativamente estadística). Durante el postoperatorio inmediato (medida a las 6h) los valores de IL-2 continuaron disminuyendo en el grupo de pacientes no HTA y en el de HTA grado I. De hecho fueron significativamente más bajos en los pacientes del grupo de no hipertensos respecto al de los pacientes con HTA grado II a las 6 horas ( $p=0,029$ ). En este mismo período se observó un repunte de los niveles de IL-2 en los pacientes con HTA grado II. Desde las 6 a las 24 horas los niveles de IL-2 en el grupo de HTA grado II

comenzaron a disminuir, mientras que se mantuvieron estables en el grupo de los no hipertensos y en el de los HTA grado I. A pesar de ello continuó existiendo una diferencia significativa entre los pacientes no hipertensos y los hipertensos más severos a las 24 horas ( $p=0,049$ ).

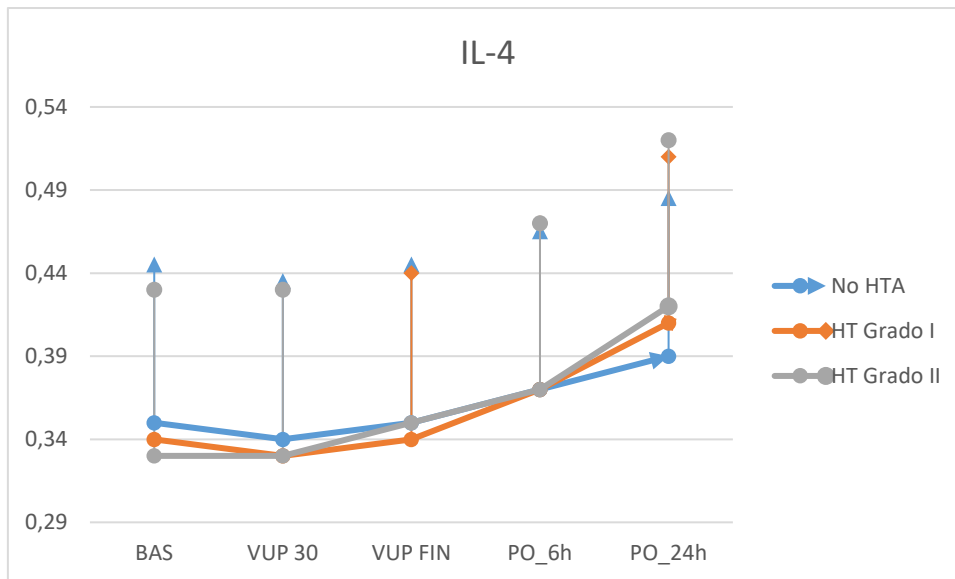


*Gráfica 3 Expresión IL-2 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio*

*Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto*

#### IL-4

Inicialmente los valores de IL-4 se mostraron más altos en los pacientes sin HTA, sin ser esta diferencia significativa. Al final de la VUP y a los 6 horas del postoperatorio los niveles de IL-4 fueron muy similares en todos los grupos. A las 24 horas del postoperatorio se observó una tendencia hacia niveles más altos de IL-4 en los pacientes con HTA tanto de grado I como de grado II. En todos los grupos el valor de IL-4 plasmático aumentó durante el postoperatorio en relación a los valores basales, mientras que se mantuvo estable, incluso ligeramente disminuido durante el intraoperatorio.

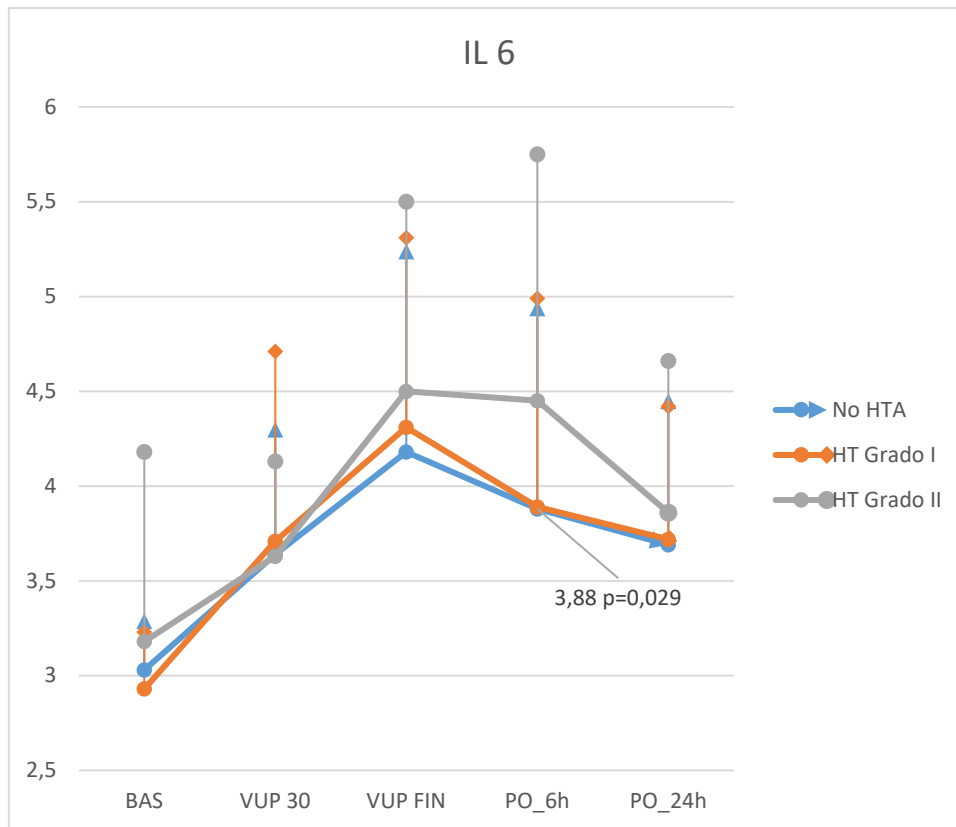


*Gráfica 4 Expresión IL-4 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio*

*Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto*

## IL-6

Todos los grupos experimentaron un aumento de los niveles de IL-6 tanto en el VUP 30 como en el VUP FIN. Durante el postoperatorio en todos los grupos disminuyeron los niveles de IL-6, si bien este descenso fue más moderado en los pacientes con HTA grado II. Se recogió una tendencia (sin significación estadística) en los pacientes con HTA grado II a tener valores de IL-6 más elevados que los otros dos grupos en las mediciones basales, al final de la VUP y a las 24 horas del postoperatorio. Los valores plasmáticos de IL-6 se encontraron significativamente más bajos en los pacientes del grupo de no hipertensos respecto al de los pacientes con HTA grado II a las 6 horas del postoperatorio.



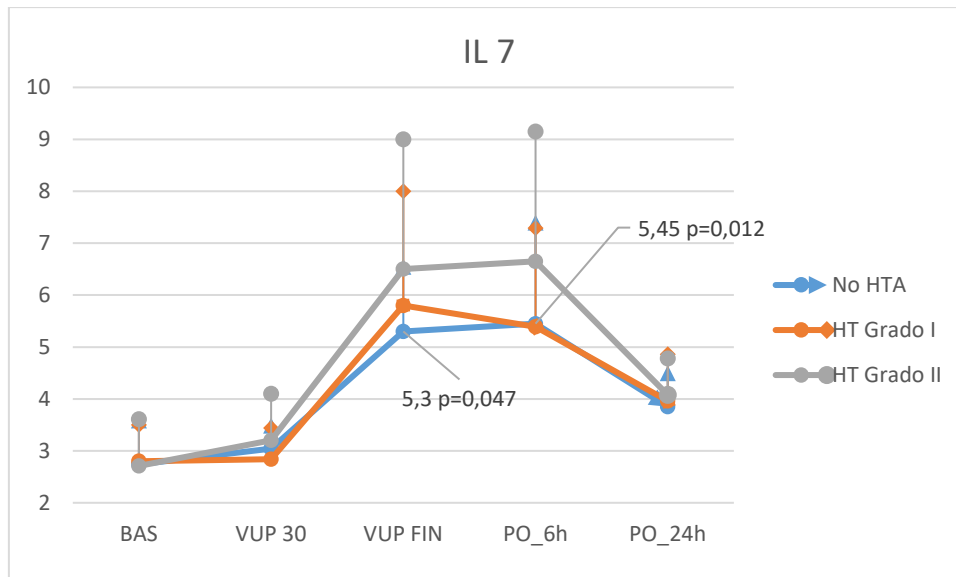
Gráfica 5 Expresión IL-4 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio.

Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto

## IL-7

Los niveles de IL-7 sufrieron una elevación muy importante con la cirugía en todos los grupos del estudio, esta elevación fue más marcada en los pacientes del grupo de los pacientes con HTA. De esta manera hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IL-7 en los pacientes no hipertensos y los pacientes con HTA grado II tanto al final de la VUP ( $p=0,047$ ) como en las primeras 6 horas del postoperatorio ( $p=0,012$ ). Además al final de la VUP también hubo diferencias significativas entre los valores más bajos de IL-7 en los pacientes no hipertensos, y los niveles más altos de

todos los pacientes hipertensos (grado I y grado II) juntos. Llamativamente esta diferencia no se mantuvo a las 6 horas del postoperatorio, momento en el que los pacientes del grupo de HTA grado I mostraron niveles de IL-7 similares a los de los paciente no hipertensos, mientras que los pacientes con HTA grado II mantuvieron unos niveles significativamente más elevados.



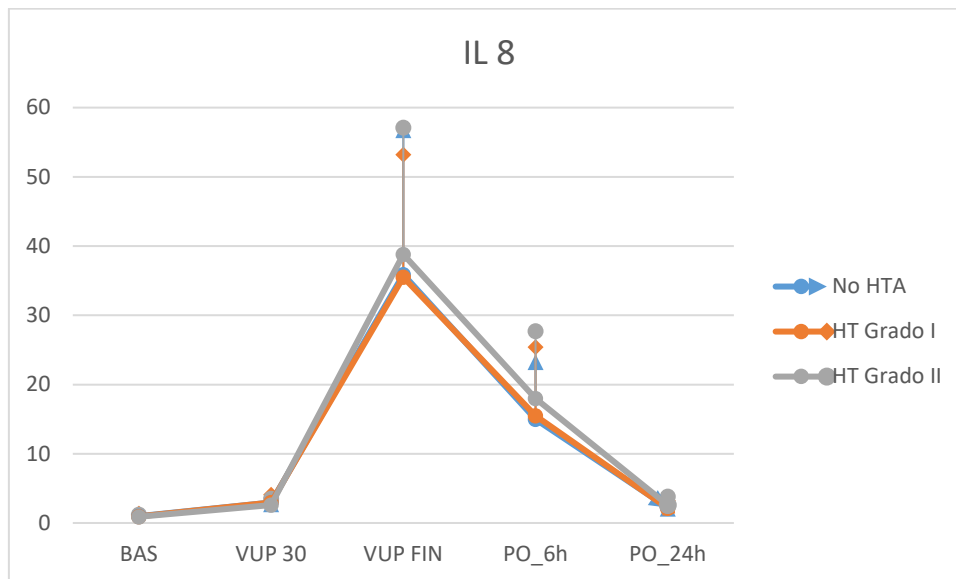
*Gráfica 6 Expresión IL-7 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio*

*Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto*

## IL-8

Los valores de IL-8 al final de la VUP se multiplicaron por más de 10 en los tres grupos de estudio, para después disminuir más de la mitad en las primeras 6 horas del postoperatorio y retornar a valores mucho más bajos a las 24 horas del postoperatorio, aunque se mantuvieron en más del doble de los niveles basales. No hubo grandes diferencias entre los grupos, salvo una ligera tendencia en el grupo de pacientes HTA

grado II a presentar niveles de IL-8 más elevados al final de la VUP y en las primeras 6 horas del postoperatorio, sin alcanzar significación estadística.



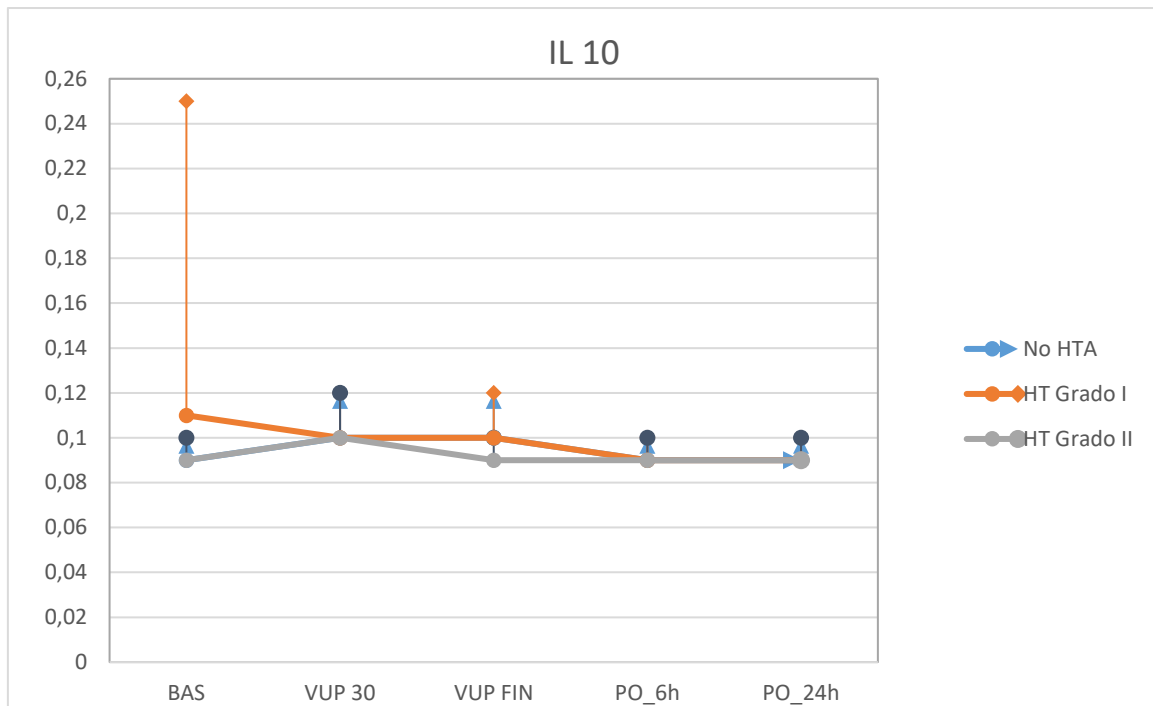
*Gráfica 7 Expresión IL-8 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio*

*Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto*

## IL-10

No existieron diferencias significativas en ningún punto entre los valores medidos en los tres grupos. Los valores de IL-10 se mantuvieron estables durante todo el intraoperatorio y postoperatorio en los tres grupos.



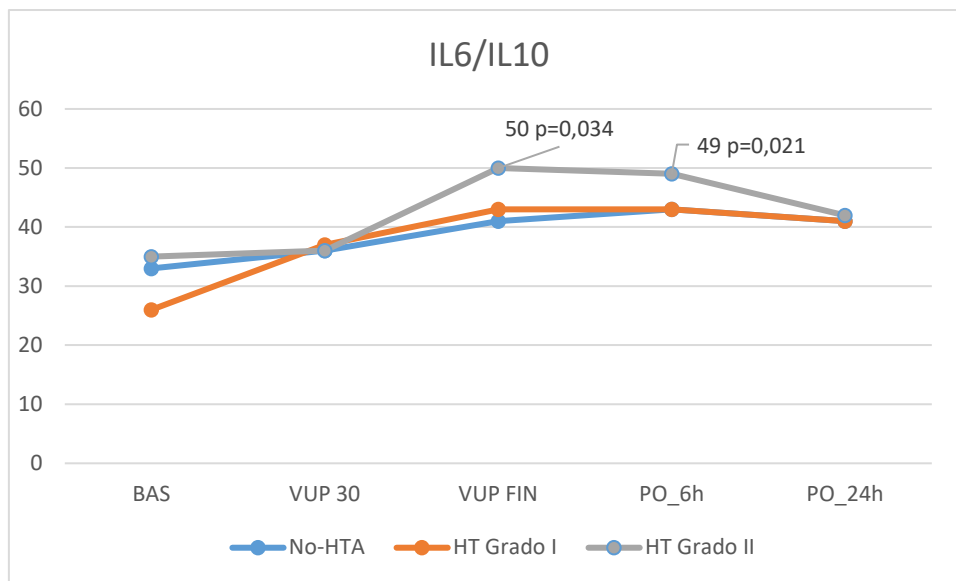


*Gráfica 8 Expresión IL-10 en muestras sanguíneas a lo largo del estudio*

*Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto*

#### IL-6/IL-10

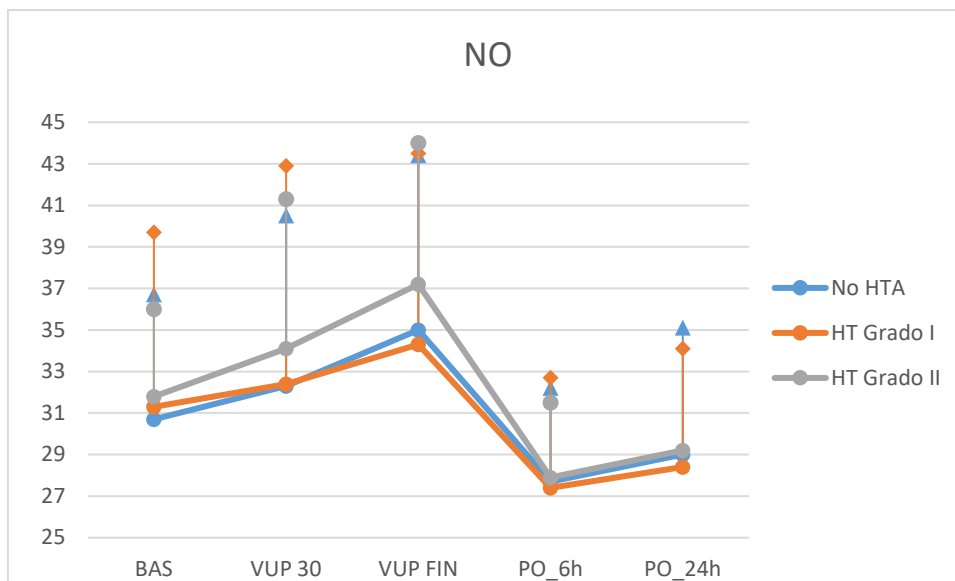
Los niveles basales de IL-6/IL-10 estaban más elevados en los pacientes HT. Todos los grupos experimentaron un aumento del ratio IL-6/IL-10 tanto en el momento VUP 30 como en el VUP FIN, si bien hubo una diferencia significativa entre el grupo de los HT grado II (en el que la ratio fue mayor) y los otros dos grupos en el punto VUP FIN. Durante el postoperatorio en todos los grupos disminuyeron el ratio IL-6/IL-10, aunque a las 6 horas del fin de la cirugía la diferencia entre los HT grado 2 y los otros dos grupos seguía siendo significativa. A las 24 h de postoperatorio los valores se igualaron.



Gráfica 9 Ratio de medias de valores sanguíneos de IL-6/IL-10

## NO

En ninguno de los puntos de medición alcanzaron diferencias significativas los valores de NO registrados en los tres grupos. Sin embargo existió una tendencia de los valores de NO en el grupo de los HTA grado II a ser mayores que en los otros dos grupos a los 30 min de ventilación unipulmonar y al final de a ventilación unipulmonar. En todo el grupo el uso de ventilación unipulmonar condicionó un aumento del NO, mayor cuanto más tiempo de la misma. Durante el postoperatorio inmediato los valores de NO cayeron de manera dramática, para experimentar una ligera subida a las 24 horas de postoperatorio.



*Gráfica 10 Expresión NO en muestras sanguíneas a lo largo del estudio*

*Los datos están expresados como media y las líneas verticales muestran la desviación estándar en cada punto*

## Evolución postoperatoria

(Tabla 7)

### Insuficiencia renal aguda

La creatinina sérica basal se encontró significativamente elevada en los pacientes con HTA Grado II con respecto a los pacientes hipertensos grado I y los no hipertensos ( $p < 0,05$ ). En este sentido, también se comprobó una disminución en la concentración de creatinina postoperatoria respecto a los niveles basales en los pacientes HTA grado I y no HTA ( $p < 0,05$ ). Sin embargo en el grupo de pacientes con HTA grado II la concentración de creatinina postoperatoria aumentó significativamente respecto a los niveles basales ( $p < 0,05$ ). Ninguno de los pacientes del grupo de los no hipertensos desarrolló fallo renal

según la clasificación AKIN, mientras que casi un cuarto de los pacientes con HTA grado II la presentaron ( $p<0,05$ ) (Tabla 6).

En nuestro estudio se han relacionado de manera significativa con la aparición de AKIN I los siguientes parámetros: sexo masculino, diabetes mellitus, dislipemia, fibrilación auricular, ASA III, duración de la VUP  $>180$  min y administración de coloides intraoperatoria (Tabla 7).

#### Complicaciones respiratorias

Las complicaciones más frecuentes en los tres grupos fueron las respiratorias. La PaFi a las 6h y a las 18 h del postoperatorio no mostró diferencias estadísticamente significativas y tampoco una tendencia clara a ser menor en ninguno de los grupos de estudio. Sin embargo, cuando comparamos los pacientes HTA grado II con el resto de pacientes, observamos que este grupo presentaba con una mayor frecuencia una PaFi  $<300$  a las 18 horas ( $p=0,003$ ). El parámetro compuesto de complicaciones pulmonares postoperatorias fue mayor en los pacientes con HTA grado II que en los otros dos grupos, aunque no de manera estadísticamente significativa.

#### Complicaciones cardíacas

Existió una clara tendencia a que estas complicaciones fueran mayores en los pacientes hipertensos, y más frecuentes cuanto mayor grado de hipertensión.

## Estancia hospitalaria y reingresos

Hubo diferencias significativas en la tasa de reingresos en UCI que fue mayor en el grupo de los hipertensos grado II ( $p < 0,05$ ). El tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos mostró cierta tendencia a ser mayor en los pacientes hipertensos que en los no hipertensos, si bien la diferencia no llegó a ser significativa. Así mismo el tiempo de estancia en el hospital también fue mayor en los pacientes hipertensos que en los no hipertensos, de nuevo sin alcanzar significación.

Tabla 7 Resultados postoperatorios

	No-HTA			HTA Grado I			HTA Grado II			Kruskal-Wallis
	Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ	Me	IQ	IQ	
	50	25	75	50	25	75	50	25	75	
Creatinina PO48h (mg/dL)	0,68	0,56	0,84	0,79	0,61	0,96	0,93	0,73	1,38	<0.001
Creatinina PO día 7 (mg/dL)	0,68	0,56	0,83	0,80	0,62	1,07	0,95	0,75	1,38	0.001
Creatinina BAS al 2d	-0,13	-0,22	-0,03	-0,11	-0,19	-0,03	0,01	-0,16	0,21	0.001
Creatinina BAS al 7d	-0,11	-0,21	0,00	-0,08	-0,17	0,00	0,01	-0,14	0,14	0.176
PaFi 6hPO	354	286	432	310	279	387	316	264	412	0.767
PaFi 18hPO	382	325	464	379	321	446	354	275	477	<0.001
Estancia en UCI (h)	20	17	21	19,5	15,75	21	20	18	22	0.319
Ingreso hospital (d)	6	5	9	7	5	9	7	6	9	0.605
	PORCENTAJE			PORCENTAJE			PORCENTAJE			
PaFi <300 18hPO	14 (15,7%)			4 (11,1%)			15 (39,6%)			0,003
Readmisión en UCI	9 (9.5%)			0 (0%)			7 (17.1%)			0.032
FRA	0 (0%)			2 (6.3%)			10 (24,4%)			<0.001
CPP	19 (20%)			6 (15.8%)			12 (29.3%)			0.334
CCP	5 (5.3%)			4 (10.5%)			6 (14.6%)			0.181
Muerte al año	4 (4.2%)			3 (7.9%)			6 (14.6%)			0.105
Me: mediana; IQ: intercuartil; NS no significativo; Test estadístico: Kruskal-Wallis; PO: postoperatorio; Crp BAS al 2d: diferencia entre la creatinina preoperatoria y el segundo o el séptimo día postoperatorio; PaFi: PaO2/FiO2; UCI: unidad de cuidados intensivos; FRA: fracaso renal agudo; CPP: complicaciones pulmonares postoperatorias; CCP: complicaciones cardiacas postoperatorias										

## Muerte al año

El porcentaje de pacientes que falleció al año de la cirugía fue mayor entre los individuos del grupo de HTA grado II, seguido de los HTA grado I. El grupo que registró el menor porcentaje de fallecimientos al año fue el de los no hipertensos. No obtuvimos significación estadística para estas diferencias.

## Análisis de subgrupos de los pacientes con fallo renal agudo

Doce pacientes presentaron fallo renal agudo en el postoperatorio, todos ellos eran hipertensos. La incidencia de FRA fue mayor en los pacientes con HTA grado II ( $p<0,05$ ). Todos los pacientes que desarrollaron FRA presentaron AKIN grado I. La edad de los pacientes AKIN I fue mayor que la de los de AKIN 0 ( $p<0,05$ ). La masa corporal de los pacientes AKIN I también fue mayor que la de los pacientes AKIN 0 ( $p<0,05$ ). Las cifras de creatinina preoperatoria fueron mayores en el grupo de AKIN I ( $p<0,05$ ), mientras que la filtración glomerular se encontró disminuida en estos pacientes ( $p<0,05$ ). Los pacientes AKIN I tenían mayor incidencia de diabetes mellitus (DM) y de dislipemia (DL). En cuanto a las características del intraoperatorio, en el grupo AKIN I la cirugía y la ventilación unipulmonar fueron más prolongados ( $p<0,05$ ), y la administración de coloides se relacionó significativamente con la aparición de FRA (Tabla 8).

También se midieron los parámetros hemodinámicos intraoperatorios. En el punto VUP 30 min tanto la presión arterial media como el IC se encontraron significativamente disminuidos en los pacientes con AKIN I (Tabla 9).

Los niveles de TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 y la relación IL-6/IL-10 se encontraron significativamente elevados en los pacientes AKIN I ( $p < 0,05$ ) (Tabla 10).

*Tabla 8 Variables que se relacionan de una manera independiente con la aparición de fracaso renal agudo. Análisis univariante con chi cuadrado. En todos los pacientes*

		AKIN		TOTAL
		0	1	
SEXO	MUJER	61	1	62
p=0,041	HOMBRE	101	11	112
Total pacientes		162	12	174
DM	Si	21	6	27
p=0,000628	No	141	6	147
Total pacientes		162	12	174
DL	si	54	9	63
p=0,003757	no	108	3	111
Total pacientes		162	12	174
FIBRILACION	SI	7	3	10
p=0,00298	NO	155	9	164
Total pacientes		162	12	174
Clasificación ASA	ASA 1	8	0	8
p=0,016	ASA 2	94	2	96
	ASA 3	59	10	69
	ASA 4	1	0	1
Total pacientes		162	12	174
Duración VUP	<121 min	58	2	60
p=0,009	121-180 min	53	1	54
	> 180 min	51	9	60
Total pacientes		162	12	174
COLOIDES	Si	20	5	25
p=0,005	No	142	7	149
Total pacientes		162	12	174
AKIN: "Acute Kidney Injury Network"; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; ASA: "American Society of Anesthesiology"; VUP: ventilación unipulmonar				



Tabla 9 Análisis de la relación de variables con el fracaso renal. Solo en hipertensos

Variables	AKIN 0			AKIN 1			Sig. asintótica (bilateral)
	Mediana 50	IQ25	IQ75	Mediana 50	IQ 25	IQ 75	
EDAD	68	63	72	73	64	76,75	NS
IMC	26,6	24,6	30,6	29,1	24,9	33,3	NS
FEV1 preop	92	76	105	88	63	96	NS
CVF preop	100	89	113	100	90	103	NS
Tifenneau	72	66	77	71	64	80	NS
DLCO	86	75	101	112	69	130	NS
Duración cirugía	315	235	365	413	300	486	0,005
Duración VUP	165	120	215	253	164	313	0,014
Cristaloides ml/kg	9,3	7,3	13,2	8,1	6,9	14,8	NS
Coloides ml/kg	0	0	0	0	0	7,44	0,003
Creatinina preoperatoria	0,92	0,77	1,10	1,12	0,91	1,49	0,026
PAM basal	77	68	90	73	62,25	80	NS
FC basal	68	58	74	69,5	64,25	89	NS
IC basal	2,5	2,1	3,2	2,4	2,125	3,025	NS
PAM 30 min VUP	79	69	89	64	62,25	72,25	0,003
FC 30 min VUP	68	60	78	68	60	83,5	NS
IC 30 min VUP	2,6	2,1	3,3	2,15	2	2,475	0,028
PAM fin VUP	81	70	92	78	69,5	87	NS
FC fin VUP	72	64	82	76	71	80,75	NS
IC fin VUP	2,7	2,3	3,2	2,65	2,4	3,175	NS
Anestesia (Inh/TIVA)	31_36			4_8			NS
DM (Si/No)	14_53			6_12			0,033
Sexo (H/M)	18_49			1_11			NS
Antihipertensivos (1 vs ≥2)	36_31			2_10			0,018
Estancia hospitalaria (d)	7	5	8	8,5	5,75	11,5	
Estancia en UCI (h)	19	18	21	21	15,5	66	

IMC: Índice de masa corporal; FEV1: capacidad vital forzada el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; VUP: ventilación unipulmonar; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; IC: índice cardíaco; Inh: inhalatoria; TIVA: anestesia total intravenosa; DM diabetes mellitus; UCI: unidad de cuidados intensivos

*Tabla 10 Valores de las citoquinas plasmáticas en pacientes con y sin FRA. Todos los pacientes*

		BASAL			VUP FIN			6 HORAS PO			
		Percentiles			Percentiles			Percentiles			p
		50	25	75	50	25	75	50	25	75	
TNF $\alpha$	AKIN 0	6,86	6,36	7,36	9,94	8,19	11,28	9,08	7,53	11,44	0,069
	AKIN 1	6,84	6,09	7,23	8,35	7,14	11,31	11,22	8,86	13,36	
IL-1	AKIN 0	28,2	25,1	32,2	31,8	28,5	36,5	39,3	24,2	45,2	0,029
	AKIN 1	25,7	20,0	29,4	31,9	29,8	37,2	43,6	41,7	48,4	
IL-2	AKIN 0	0,85	0,79	0,90	1,11	0,87	1,52	1,04	0,92	1,44	0,056
	AKIN 1	0,87	0,86	0,95	1,30	0,88	1,51	1,44	1,25	1,48	
IL-4	AKIN 0	0,33	0,30	0,37	0,35	0,30	0,38	0,37	0,35	0,40	0,484
	AKIN 1	0,33	0,31	0,34	0,35	0,30	0,36	0,38	0,36	0,40	
IL-6	AKIN 0	2,99	2,85	3,11	4,29	3,58	5,10	3,99	3,01	4,92	0,01
	AKIN 1	2,93	2,38	3,12	4,57	3,63	4,87	5,33	4,22	6,23	
IL-7	AKIN 0	3,33	2,84	3,51	3,00	2,68	3,28	5,56	4,24	7,75	0,078
	AKIN 1	3,01	2,73	3,22	3,20	3,02	3,75	5,86	4,43	7,11	
IL-8	AKIN 0	0,93	0,63	1,23	31,78	23,81	46,26	13,92	7,50	24,15	0,084
	AKIN 1	0,95	0,80	1,00	37,42	19,81	54,11	24,25	17,15	33,72	
IL-6/IL-10	AKIN 0	33,4	30,5	37,2	44,7	33,3	61,6	45,7	32,2	55,3	0,039
	AKIN 1	31,9	25,0	37,6	48,5	41,1	50,8	57,0	46,0	62,2	
Medición basal (BASAL), al final de la ventilación unipulmonar (VUP FIN) y a las 6 horas de postoperatorio (6 HORAS PO). Los valores están expresados en cuartiles. El valor de significación mostrado en la tabla solo hace referencia a los valores recogidos a las 6 horas tras el fin de la cirugía. Se realizó con el test no paramétrico Kruskal-Wallis											

## DISCUSIÓN

### Características preoperatorias de los pacientes y datos intraoperatorios

#### Características preoperatorias

Los grupos de estudio no presentaron diferencias significativas en las variables preoperatorias relacionadas con la función respiratoria (VEF1 preoperatorio, CVF preoperatoria, índice de Tiffeneau). Los pacientes del grupo de no HTA resultaron ser significativamente más jóvenes que los hipertensos, este dato era esperable, dado que la incidencia de la HTA aumenta con la edad (1). Se podría argüir que esta diferencia entre los grupos podría explicar la mayor elevación de marcadores inflamatorios en los pacientes con hipertensión arterial puesto que la edad se relaciona con un estado inflamatorio crónico con citoquinas proinflamatorias elevadas (189). No obstante, en un trabajo reciente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se observó que la incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica postoperatoria era menor en los pacientes de mayor edad (190). Dado que es la respuesta inflamatoria intra y postoperatoria en cirugía de tórax la que nosotros medimos en nuestro trabajo, no es descartable que la edad avanzada no jugase un papel proinflamatorio, sino que incluso pudiera haber disminuido la respuesta inflamatoria en los pacientes más hipertensos.

La disfunción renal previa a la cirugía se relaciona con un aumento del fracaso renal (191) y de otras complicaciones (192), en el postoperatorio. Este aumento de

complicaciones podría deberse a una dificultad para eliminar las citoquinas proinflamatorias en los pacientes con la función renal deteriorada (193).

En nuestro estudio, los pacientes hipertensos presentan niveles mayores de creatinina basal, lo cual concuerda con la relación conocida desde hace tiempo entre la HTA y el fallo renal crónico (194). La concentración de creatinina sérica o plasmática es utilizada habitualmente como marcador sérico de la función renal (195). Si bien existen fundadas dudas sobre si la Crp es un parámetro útil para estimar el filtrado glomerular en los pacientes con daño renal crónico (195), sigue siendo el marcador sérico fundamental en el que se basan las modernas definiciones del fracaso renal agudo (186). En nuestro estudio la Crp postoperatorio aumentó significativamente en los pacientes con hipertensión grado II. Está documentado que los aumentos de creatinina plasmática perioperatorios, aunque sean modestos, se asocian con un aumento de la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costes (196), por ello las mayores concentraciones de creatinina sérica en los pacientes con HTA grado II podrían justificar en parte el aumento de complicaciones postoperatorias. La incidencia de fallo renal agudo postoperatorio fue mayor en los pacientes HTA grado II ( $p < 0,05$ ), presentando un fallo renal AKIN I, lo cual esta directamente relacionado con el aumento de Crp puesto que es el principal factor a tener en cuenta en la clasificación AKIN.

## Características postoperatorias

### *Parámetros respiratorios y hemodinámicos*

La PaFi basal fue significativamente mayor en los pacientes no hipertensos (370 de media en los no hipertensos, frente a 323 y 318 en los pacientes HTA grado I y grado II respectivamente). Esto podría traducir una mejor situación respiratoria basal en los no HTA, no obstante las pruebas de función respiratoria realizadas en el preoperatorio no difirieron entre los tres grupos. La PaFi VUP 30 y la PaFi VUP FIN no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos, si bien la PaFi media de los pacientes con HTA grado II siempre fue la menor de los tres grupos en los tres puntos de medición. Aunque no existe una relación conocida entre la HTA y una PaFi disminuida, la asociación que vemos se podría deber al estado proinflamatorio asociado con la existencia de HTA (29). No obstante la literatura no describe la asociación entre los estados proinflamatorio o inflamatorio crónicos y el deterioro de la PaFi. Si esta descrita la asociación entre el estado inflamatorio y el daño pulmonar agudo (197).

Con la excepción de la PaFi, el resto de parámetros respiratorios medidos en el intraoperatorio (PaCO<sub>2</sub>, presión meseta y complianza pulmonar) no mostraron diferencias significativas, ni tendencias claras en ninguno de los tres grupos.

Durante el intraoperatorio también se midieron variables hemodinámicas. En cuanto a la presión arterial, los pacientes del grupo de HTA grado I presentaron en el punto VUP 30 valores significativamente elevados de presión arterial diastólica y de presión arterial media. Estas diferencias, aunque con valor estadístico, no parecen revestir ningún significado clínico. No se mantuvieron en otros puntos de medición (BAS y VUP FIN), no

se repiten con la presión arterial sistólica, y no son coherentes con lo esperable, que es que los pacientes con HTA grado II fueran lo que mayores cifras de presión arterial presentaran, si es que tenía que encontrarse entre los tres grupos alguna diferencia significativa. Siguiendo con este razonamiento, el hecho de que no se hayan objetivado diferencias entre los valores de presión arterial en los HTA y los no HTA podría sugerir que el control farmacológico era el correcto en el caso de los hipertensos. Así mismo podría indicar que el aumento de las citoquinas proinflamatorias en los pacientes con HTA no se deben a un diferente punto de partida en cuanto a la presión arterial en el preoperatorio inmediato. Sin embargo, hay que destacar que todas las medidas de presión arterial se han realizado con el paciente bajo anestesia general, esto ha podido influir en que se registren valores más bajos que los que el paciente habitualmente presenta. También ha podido homogeneizar las presiones arteriales de los distintos grupos, es decir, existe la posibilidad de que los pacientes con HTA grado II tuvieran PA más altas que los de grado I y no HTA pero que al ser anestesiados estas hayan disminuido en mayor proporción que en los otros dos grupos. Esto es así porque la anestesia general en los pacientes hipertensos produce una mayor caída de la presión arterial debido a una menor capacidad para regular la respuesta vascular a la vasodilatación, de tal manera que el nadir de PA tras la inducción anestésica es similar en pacientes hipertensos y no hipertensos independientemente de la PA basal (146, 149). Los pacientes hipertensos son más propensos a la hipotensión intraoperatoria, definida esta como un PA <40% de la PA basal despiertos (198). Con ello redundamos en la posibilidad de que nuestros pacientes HTA presentaran episodios de hipotensión relativa aunque sus cifras tensionales absolutas no difirieran de las cifras de los no HTA. Debemos tener en cuenta que hasta un 10% de los pacientes tratados por HTA presenta

hipertensión refractaria (199), estos pacientes podría presentar PA basales más elevadas de lo esperable. No solo por lo anterior nuestra cohorte de hipertensos podría presentar PA elevadas en su estado basal previo a la cirugía, también por una pobre adherencia al tratamiento. De hecho un estudio realizado en España recientemente situaba la mala adherencia al tratamiento anti HTA en dos de cada tres pacientes (200). Es por tanto muy factible que un gran número de pacientes hipertensos en nuestro estudio no tuvieran un adecuado control tensional, y por tanto que en el grupo de los hipertensos las PA no registre diferencias significativas con los no HTA podría estar reflejando un importante porcentaje de hipotensión relativa en el intraoperatorio. Además en nuestros pacientes se colocaba un catéter paravertebral administrándose anestesia paravertebral que, si bien en menor grado que la anestesia epidural, produce un bloqueo simpático torácico unilateral, que puede producir cierta hipotensión (201).

Además de las cifras de presión arterial también se monitorizó la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco, sin hallar diferencias significativas ni tendencias importantes que afectasen a alguno de los grupos de estudio en ninguna de las dos variables. Esto sugiere que se trató de grupos homogéneos en cuanto a su estado hemodinámico y función cardíaca. No debe sorprendernos que no haya diferencias en estos parámetros entre pacientes con HTA y no HTA, ya que esta extensamente relatado en la literatura que la hipertensión ligera y moderada no constituye un factor de riesgo claro para las complicaciones cardíacas (144).

## **TNF $\alpha$**

Esta citoquina aumentó en todos los grupos a partir de los 30 minutos de ventilación unipulmonar y se mantenía aumentada a las 24 horas de postoperatorio. La elevación del TNF  $\alpha$  se ha descrito ampliamente en la cirugía abdominal (202), y también en cirugía torácica oncológica tras resección pulmonar (203). Llamativamente en una publicación en la que se estudió la concentración sérica de TNF $\alpha$  tras cirugías cardiorácicas no se encontró elevado en suero (204), lo que no concuerda con nuestro estudio y con otros previos en los que se describe un aumento del TNF $\alpha$  tras el bypass cardiopulmonar (205). Además en nuestro trabajo se registró un aumento de TNF $\alpha$  en el momento VUP FIN en los HTA (en los dos grupos) con respecto a los no HTA. Este valor presentó una tendencia a esta aumentado, sobre todo en los HTA grado II durante el postoperatorio (en mayor medida a las 6 horas del fin de la cirugía). La descripción de una elevación mayor del TNF $\alpha$  en los pacientes HTA en cirugía torácica es un dato novedoso que aporta nuestro estudio. La razón de esta mayor elevación creemos que se encuentra en el estado proinflamatorio que promueve la patología hipertensiva. Este aumento del TNF $\alpha$  en pacientes hipertensos podría ser un factor contribuyente a la peor evolución de los grupos HTA en nuestro estudio, ya que estos mostraron una mayor concentración de TNF $\alpha$ . En un trabajo sobre pacientes operados de revascularización coronaria ya se observó que los niveles elevado de TNF $\alpha$  contribuían a una mayor estancia en cuidados intensivos, mayor mortalidad, más uso de fármacos inotrópicos y mayor incidencia de diabetes (206). Además, en nuestro datos hay una relación casi significativa entre los niveles de TNF $\alpha$  y la clasificación AKIN (p 0,069). La relación entre el TNF $\alpha$  y el daño renal



ya es conocida y ha dado lugar a revisiones al respecto (207). El TNF $\alpha$  actúa a nivel renal en dos receptores TNFR1 y TNFR2. Mientras que el primero tiene propiedades antiinflamatorias y protectoras renales, el segundo es proinflamatorio y produce daño renal. El TNFR1 se encuentra aumentado en situaciones de alta ingesta de sal, pero cuando juntamos alta ingesta de sal con una situación de estrés oxidativo (como puede ser una cirugía) se produce un aumento en la expresión del TNFR2 y una disminución de la expresión del TNFR1, lo cual podría ser el mecanismo que justificase la tendencia a la asociación entre TNF $\alpha$  y daño renal en nuestros pacientes (207).

#### IL-1

Los niveles de IL-1 en nuestro estudio se elevaron en todos los grupos de pacientes. Esto coincide con otros trabajos que han medido esta misma citoquina en pacientes sometidos a cirugía torácica (208). La IL-1 se considera una citoquina proinflamatoria (71, 209), por ello su elevación en nuestros pacientes debe traducir la existencia de una respuesta inflamatoria asociada a la agresión quirúrgica. Ya al final de la VUP observamos una tendencia a una mayor elevación en los pacientes HTA grado II, que se hizo significativa a las 6 horas del postoperatorio y perdió la significación aunque mantuvo la tendencia a las 24 horas del postoperatorio. Estos datos son concordantes con la asociación de la IL-1 con la inflamación en el contexto de la HTA (83). En concreto, en los pacientes con HTA, los niveles basales de IL-1 no tienen porque estar elevados respecto a los controles, pero sus monocitos circulantes presentan un estado preactivado y ante estímulos proinflamatorios reaccionan secretando una mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias, entre otras la IL-1 (79, 83). Esto coincide con nuestros datos. Sin embargo no se ha objetivado en la literatura esta reacción acentuada

en pacientes con HTA en los que el estímulo proinflamatorio es la cirugía, por lo que nuestras mediciones sobre el comportamiento de la IL-1 suponen una aportación original a la literatura científica sobre el tema, que demuestra un aumento de la respuesta inflamatoria medida por los niveles de IL-1 en los pacientes hipertensos sometidos a cirugía.

## IL-2

La IL-2 en dosis elevadas como las que se usan para el tratamiento de determinadas neoplasias (carcinoma de células renales y melanoma) produce un síndrome vascular con un aumento de la permeabilidad del endotelio, que asemeja a un cuadro séptico (210). Este cuadro cursa con fallo orgánico y disfunción pulmonar (211). Existe una asociación entre la terapia con IL-2, y el aumento de la angiopoyetina 2 sérica, que a su vez se correlaciona con el daño pulmonar (211). Por tanto la IL-2 en altas concentraciones probablemente cause daño pulmonar a través de la acción de la angiopoyetina 2. Este efecto nocivo para el pulmón podría ser una de las causas de una mayor incidencia de insuficiencia respiratoria en los pacientes hipertensos en nuestro estudio, ya que estos presentaron niveles postoperatorios significativamente elevados de IL2. Además si la IL-2 puede inducir un aumento de la permeabilidad con un fallo orgánico parecido al que se produce en la sepsis, lo niveles elevados de IL-2 también podrían contribuir al aumento de la incidencia de daño renal agudo en los pacientes del grupo de HTA.

En pacientes con SDRA se ha observado que la supervivencia es mejor en aquellos que presentan niveles disminuidos de IL-2 en sangre. En contraste los niveles elevados de IL-2 en el BAL parecen relacionarse con una mejor evolución en estos pacientes (212). El

hecho de que en los pacientes hipertensos la IL-2 plasmática tras una cirugía de pulmón no solo no disminuya sino que aumente podría relacionarse con la aparición de insuficiencia respiratoria.

#### IL-4

En nuestro trabajo la IL-4 aumentó en términos relativos en todos los pacientes, pero este aumento fue de tan poca cantidad que dudamos de que tenga cualquier significación a nivel clínico. En cuadros sépticos la IL-4 se eleva, aunque su función no esta clara (213). No se eleva tras cirugía cardíaca, manteniéndose en valores muy bajos, menos de 2 pg/ml, estableciendo una diferencia entre la reacción de esta IL-4 a la respuesta inflamatoria tras cirugía o tras infección (214), este último hallazgo coincidiría con nuestros resultados.

#### IL-6

La citoquina proinflamatoria IL-6 en plasma se elevó en nuestros pacientes a las 6 y 24 horas tras el final de la cirugía, lo cual es coherente con lo observado en otros trabajos en cirugía de tórax con VUP (32).

En los ratones que presentan daño renal agudo se produce una elevación de la citoquina IL-6 que a su vez se correlaciona con la aparición de daño pulmonar agudo (215). El trabajo de Ahuja et al sugiere que existe una asociación causal entre el incremento de IL-6 y el daño pulmonar, y que por tanto el daño renal agudo lleva aparejado una lesión pulmonar aguda. En nuestros pacientes, el fallo renal agudo se asoció con niveles elevados de IL-6. Por otro lado los pacientes hipertensos grado II mostraron más incidencia de insuficiencia respiratoria y de reingresos en UCI. Y en estos pacientes

también se encontró elevada la IL-6 respecto a los pacientes no HTA. Por ello es posible que la IL-6 sea una de las causas de la peor evolución respiratoria de los pacientes HTA grado II y con fallo renal en este estudio.

La IL-6 se relaciona íntimamente con el FRA. Nechemia-Arbely et al. demostraron que esta citoquina es a la vez causa de una respuesta inflamatoria que daña al riñón, y por otro lado activa mediante un mecanismo de trans-señalización, una respuesta protectora del riñón (216). En nuestro trabajo los pacientes HTA grado II presentan una elevación de la IL-6, que podría a su vez ser la causa de que existan más casos de FRA en el grupo de los hipertensos.

#### IL-7

La citoquina IL-7 se encontró elevada en todos los grupos al final de la ventilación unipulmonar, a las 6 horas y a las 24 horas del postoperatorio. Este hallazgo coincide con el hallazgo en otros escenarios de inflamación de la elevación de esta interleuquina. Además es notorio que en los pacientes hipertensos este mediador se mostró significativamente más elevado que en los no hipertensos en el punto VUP FIN y a las 6 horas tras la cirugía, esta elevación podría tener una asociación con la aparición de mayor número de complicaciones en el postoperatorio de los pacientes hipertensos, puesto que se ha observado que en pacientes en shock séptico los niveles elevados de IL-7 se relacionan con una mayor mortalidad (217). La IL-7 se caracteriza por aumentar la proliferación y sobre todo la supervivencia de los linfocitos T (123), que como hemos visto en la introducción están relacionados con la génesis de la HTA. Existe poca información en la literatura sobre la relación entre la IL-7 y los valores perioperatorios,

en cirugía colorrectal se ha comprobado que aumentan los niveles tras la intervención (114). Nuestro estudio aporta información novedosa, como es la relación entre cirugía torácica y el aumento de la citoquina IL-7, así como la relación entre la elevación de la IL-7 y los pacientes hipertensos. Dado que los pacientes con HTA grado II presentaron más fracaso renal e insuficiencia respiratoria cabe preguntarse si la presencia de niveles elevados de IL-7 puede tener una relación con estas complicaciones y que nuestro estudio no la haya detectado por no tener suficiente potencia estadística. A favor de esta hipótesis estarían los hallazgos que muestran a la IL-7 como un agente favorecedor de la inflamación provocada por respuestas autoinmunes (123), teniendo en cuenta que el estado proinflamatorio producido por la HTA es de origen autoinmune.. Por otro lado es cierto que en base a los datos que se tienen de los pacientes sépticos, en los que la IL-7 parece ejercer un papel protector y favorecedor de la respuesta inmune (117, 120), esta citoquina podría ser beneficiosa frente a las infecciones en el postoperatorio e incluso favorecer la disminución de recurrencias del cáncer, si se trata de pacientes oncológicos.

#### IL-8

En nuestros datos registramos un importante aumento de la IL-8 durante la VUP, sobre todo al final de la misma, que posteriormente fue revirtiendo durante el postoperatorio. La IL-8 juega un papel especialmente importante en la inflamación presente en el daño pulmonar agudo, mediante la formación de complejos autoanticuerpos anti-IL-8/IL-8. Estos complejos interactúan con receptores FCγRIIa, conduciendo al desarrollo del daño pulmonar agudo, promoviendo, entre otros mecanismos, la apoptosis de los neutrófilos. Estos complejos también podrían interactuar con células endoteliales en los

pacientes con SDRA (126). Dada la relación con el daño pulmonar agudo y el SDRA de la IL-8 es razonable esperar que esta elevación se relacione directamente con la respuesta inflamatoria inducida con la ventilación unipulmonar, y que este aumento de IL-8 facilitará la inflamación pulmonar, favoreciendo la aparición de complicaciones pulmonares. En nuestro trabajo no detectamos diferencias entre los pacientes hipertensos y no hipertensos. Esto y la ausencia de publicaciones que relacionen la IL-8 con la génesis inflamatoria de la HTA sugieren que esta citoquina no estaría implicada en la respuesta inmune promotora de la HTA. No hemos encontrado referencias en la literatura al comportamiento de la IL-8 durante la ventilación unipulmonar, por lo que creemos que aportamos información novedosa al constatar que la IL-8 aumenta significativamente durante la VUP en cirugía de resección pulmonar.

#### IL-10

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre los grupos de pacientes hipertensos y no hipertensos. Se considera que la IL-10 podría tener un papel protector respecto a la respuesta hipertensiva, por lo que se ha visto en pacientes con polimorfismos genéticos con déficit de IL-10 que son más proclives a presentar HTA (130, 132). En nuestro estudio estos polimorfismos probablemente no se encontraban presentes, y el papel de la IL-10 en la génesis de la HTA de estos pacientes no es significativa. La IL-10 no se elevó en ningún momento durante la VUP ni en el postoperatorio, lo que coincide con otro estudio de respuesta inflamatoria en cirugía torácica en la que la IL-10 tampoco se elevó, e incluso disminuyó (218). Esto difiere de otro estudio en cirugía abdominal alta en el que la IL-10 sí se elevó tras la cirugía (219),

lo cual sugiere un distinto comportamiento de esta citoquina, cuyo significado desconocemos.

#### Relación IL-6/IL-10

En nuestro estudio la ratio IL-6/IL-10 fue significativamente menor en los pacientes no HTA respecto a los HTA grado II a las 6 horas del postoperatorio, lo que, de acuerdo con la literatura, se considera marcador de inflamación (220). Concretamente en los pacientes quirúrgicos el incremento del ratio IL-6/IL-10 se relaciona con mayor respuesta inflamatoria y peores resultados (139, 221). En el trauma torácico y abdominal a mayor ratio IL-6/IL-10 mayor gravedad (220). Por todo ello la relación elevada IL-6/IL-10 dato apoya que la respuesta inflamatoria en el grupo de los hipertensos grado II fue mayor que en los no hipertensos. El aumento de la relación IL-6/IL-10 se asocia con un aumento de FRA en los pacientes politraumatizados (222). En nuestro grupo encontramos una relación estadísticamente significativa entre el fracaso renal (AKIN I) y una relación IL-6/IL-10 aumentada. En otros trabajo que examinan el comportamiento de estas dos citoquinas han encontrado que las dos citoquinas aumentan tras la cirugía cardiaca y que tanto la elevación de la IL-6 como la de la IL-10 se relacionan con un aumento del FRA, por tanto el relación de la ratio IL6/IL10 con el fracaso renal agudo no parece homogéneo en todas las situaciones clínicas (221).

Una relación IL-6/IL-10 baja se relaciona con un aumento de mortalidad en pacientes politraumatizados (222) probablemente porque refleja la incapacidad del organismo para producir la respuesta inflamatoria requerida en estos cuadros clínicos. En otros contextos sin embargo una ratio elevada de IL-6/IL-10 se asocia con una mayor mortalidad, en concreto en los pacientes con SIDA que presentan neumonía por

Pneumocystis (223). En los pacientes con neumonía aguda el ratio IL-6/IL-10 es útil para discriminar entre cuadros graves y leves, siendo mayor en los cuadros graves (224). Por tanto la elevación de la ratio IL-6/IL-10 traduce de una manera directa que existe una respuesta inflamatoria, pero dependerá del contexto que esta respuesta inflamatoria se asocie con un peor o mejor pronóstico o la aparición de ciertas complicaciones como el fracaso renal. En nuestro trabajo la ratio IL-6/IL-10 se encuentra aumentada de manera significativa en el postoperatorio en los pacientes con HTA grado II, y además hay una asociación estadísticamente significativa entre valores IL-6/IL-10 elevados y la aparición de FRA. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado en la literatura y añaden datos que no hemos encontrado reflejados en la literatura: en cirugía torácica una relación IL-6/IL-10 elevada se relaciona con fracaso renal agudo; el ratio IL-6/IL-10 es mayor en pacientes hipertensos durante el postoperatorio.

## NO

En nuestros resultados los pacientes con HTA grado II presentaron una tendencia a mostrar niveles más altos de NO plasmático durante la VUP. Los niveles elevados de NO se relacionan con hipotensión en el shock séptico (225). Sin embargo en nuestro trabajo los niveles más elevados los presentaron los pacientes más hipertensos que en teoría deberían tenerlos más disminuidos, puesto que los niveles bajos de NO se relacionan con la disfunción endotelial y la HTA (226). Una posible explicación sería que los pacientes con HTA sufran una mayor respuesta inflamatoria durante la intervención y esta mayor respuesta inflamatoria sea la que promueve una mayor concentración de NO plasmático, vía mecanismos de inmunidad (síntesis por macrófagos entre otros) (227). El comportamiento en todos los grupos siguió una pauta similar, descendiendo a



los niveles preoperatorios en el postoperatorio. Esto no concuerda con otros trabajos en pacientes quirúrgicos (histerectomía abierta y vulvectomía) en los que el NO aumenta en el postoperatorio y disminuye en el intraoperatorio (228), lo cual puede traducir una mayor respuesta inflamatoria asociada a la ventilación unipulmonar que a otras cirugías.

## EVOLUCION POSTOPERATORIA

### Insuficiencia renal aguda

En nuestro trabajo encontramos una mayor incidencia de pacientes con AKIN I entre los hipertensos, y concretamente en el grupo de los HTA grado II, con una diferencia estadísticamente significativa. Este dato es muy relevante porque el daño renal agudo ha demostrado aumentar la mortalidad a corto y a largo plazo, incluso en sus estadios iniciales (181, 182). En un trabajo que analizó la incidencia de complicaciones cardiovasculares a largo plazo en pacientes que desarrollaron FRA durante su estancia en la UCI se estableció una relación entre un AKIN I y la aparición de insuficiencia cardíaca en los tres años siguientes(229). Un dato interesante es que en este estudio la incidencia de HTA entre los pacientes que desarrollaron AKIN I casi duplicó la incidencia de HTA en los pacientes que no presentaron fracaso renal (24,9% vs 13,2%), en nuestra serie ninguno de los pacientes no hipertensos desarrolló fallo renal. De hecho en una revisión reciente sobre el fracaso renal en el perioperatorio señalan como factor de riesgo la HTA (230). Existen también estudios que encuentran la HTA como un factor de riesgo para el fallo renal en el contexto de la cirugía de resección pulmonar (231). En un

gran estudio observacional retrospectivo Liu et al llega a desarrollar un modelo predictivo de FRA en pacientes con HTA operados de cirugía general, con una buena área bajo la curva (232). Entre las variables de ese modelo está la tasa de filtración glomerular (TFG), que contiene el valor de la creatinina sérica, que discutimos más adelante como factor de riesgo en nuestro trabajo para FRA.

En cuanto a las causas de la asociación entre HTA y fracaso renal, estas pueden ser muy variadas. Podemos empezar por analizar el comportamiento de los parámetros hemodinámicos intraoperatorios en los pacientes que desarrollaron AKIN I. Como se ha discutido previamente no existieron diferencias con significado clínico en la hemodinámica de los pacientes con HTA I, II y los no HTA. Los pacientes hipertensos trabajan con presiones sistémicas más elevadas de lo normal para mantener la presión de perfusión renal, sin embargo durante el intraoperatorio estas presiones pueden disminuir más acentuadamente en los HTA que en los no HTA (149). Además de ser más sensibles a la hipotensión intraoperatoria los pacientes hipertensos son más propensos a sufrir un FRA secundario a esta (198). En nuestro trabajo no detectamos diferencias significativas en las cifras absolutas de PA, pero como se ha comentado anteriormente, si definimos la hipotensión intraoperatoria como una disminución >40% de la PA basal antes de la anestesia, nuestros pacientes HTA podrían haber presentado una mayor incidencia de hipotensión y no haberlo detectado nuestro trabajo. Esta podría ser una de las causas por las que la HTA se asocia a un mayor FRA en nuestro estudio.

En el subgrupo de los pacientes que presentaron FRA respecto a los que no lo presentaron si detectamos diferencias en la hemodinámica intraoperatoria. Los pacientes con FRA presentaron una menor PAM a los 30 minutos de iniciar la ventilación

unipulmonar, y hay que destacar que más de la mitad de los pacientes hipertensos presentaron una PAM <65 mmHg. La hipotensión intraoperatoria se relaciona con una mayor incidencia de FRA (198). Como ya se ha comentado los pacientes HTA son más vulnerables al FRA secundario a episodios de hipotensión. Creemos que en nuestros pacientes hipotensión intraoperatoria e HTA se potenciaron para producir FRA.

Las estrategias de terapia guiada por objetivos, entre las que se encuentra optimizar el IC, parecen ser más eficaces que la terapia estándar en disminuir la cifra de creatinina postoperatoria (233). En nuestro trabajo los pacientes que desarrollaron FRA presentaron un menor IC intraoperatorio, menor de 2,4 l/min/m<sup>2</sup> en más de la mitad de los pacientes. Parece lógico suponer que un bajo gasto cardíaco puede disminuir el filtrado glomerular y producir FRA. Además, el IC esta directamente relacionado con la PA, puesto que  $PA = RVS \times GC$ , por lo que un descenso del IC puede acarrear una disminución de la presión arterial, y esta si la sabemos claramente relacionada con la incidencia de FRA postoperatorio.

Las cifras de creatinina sérica preoperatoria elevadas son un factor de riesgo conocido para la aparición de FRA en el postoperatorio, en el trabajo de Ketherpal et al en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca la concentración de creatinina plasmática  $\geq 1,2$  mg/dl constituía un factor de riesgo para el desarrollo de FRA en el postoperatorio (234). En nuestra muestra las cifras de creatinina preoperatoria en los pacientes que desarrollaron FRA fueron significativamente más altas que en los pacientes que no lo hicieron, como era de esperar. La Crp como valor absoluto puede no detectar una parte de los pacientes con enfermedad renal en riesgo de desarrollar FRA en el postoperatorio puesto que este marcador puede presentar valores normales y el filtrado glomerular

estar ya reducido, como se sabe desde hace muchos años (235). Así, aunque los valores absolutos preoperatorios de Crp en los pacientes que presentaron AKIN I no estaban muy elevados, debemos ponerlos en relación con los valores de los que no lo desarrollaron, que eran más bajos, y sospechamos que estos pacientes tenían un deterioro de la función renal previa no completamente detectado por la creatinina preoperatoria. Cardinale et al, en un estudio en cirugía de resección pulmonar, mostraron que un valor basal de creatinina sérica  $>0,77$  mg/dl (la mediana de los pacientes del estudio) presentaba un área bajo la curva de 0,7 para predecir la aparición de FRA (231). Como dato interesante el percentil-25 de Crp sérica basal de los pacientes que desarrollaron FRA en nuestro trabajo fue de 0,91 mg/dl, lo cual indica estaría en consonancia con el punto de corte ofrecido en el estudio de Cardinale.

Los coloides administrados en el intraoperatorio se asocian con el fallo renal postoperatorio en cirugía no cardíaca (236), y en nuestra muestra también hemos encontrado una relación significativa, aunque la cantidad de coloide infundida a nuestros pacientes fue baja (500 ml máximo). De hecho en un estudio en pacientes de cirugía torácica la administración de HEA aumentaba la aparición de FRA en pacientes con factores de riesgo, entre los que incluyeron la toma de IECAS/ARA II (177) En otro trabajo en pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar la administración de hidroxietilalmidón (HEA) y la toma de IECAs supusieron factores de riesgo independientes para la aparición de FRA (237) La mayoría de los estudios con la toxicidad renal con coloides están realizados con HEA, algunos de los cuales sirvieron de base (238-240) para que, en 2013, la Agencia Española del Medicamento emitiera un comunicado recomendando no usar los HEA en pacientes críticos, sépticos y quemados, y usarlo con precaución en el resto de pacientes. Consecuentemente en nuestro centro

se modificaron las pautas de actuación consecuentemente, por lo que el coloide administrado fue del tipo gelatinas. No obstante ya existen trabajos en los que no se observa un beneficio en la función renal por usar este tipo de coloides frente al HEA (241).

No hemos encontrado en la literatura que la duración total de la cirugía de resección pulmonar haya demostrado ser un factor de riesgo independiente para la aparición de FRA, al contrario que en nuestro estudio, que sí lo ha sido. Creemos que esta asociación está plenamente justificada porque una mayor duración de la cirugía lleva implicado con gran probabilidad una mayor complejidad de la misma. Esto último sí se ha relacionado con una mayor incidencia de FRA (231), siendo el riesgo en las neumonectomías el doble que en las lobectomías y el triple que en las segmentectomías. Además una mayor duración de la cirugía también podría asociar otros factores de riesgo de FRA como un mayor sangrado intraoperatorio, que también se ha relacionado con un mayor riesgo de FRA en cirugía de resección pulmonar (231). Curiosamente Licker et al encuentran el tiempo de anestesia como factor de riesgo de la aparición de FRA tras la cirugía de resección pulmonar (242). Si bien entendemos que el tiempo de anestesia está directamente relacionado con el tiempo de cirugía y de hecho Licker et al lo ponen también en relación con la complejidad quirúrgica.

En nuestro trabajo la VUP fue mayor en los pacientes con FRA, entendemos que la relación está plenamente justificada. La duración de la ventilación unipulmonar se relaciona con un mayor estrés oxidativo (243) y una mayor liberación de citoquinas proinflamatorias (32, 244). Esta respuesta inflamatoria iniciada en el pulmón puede terminar afectando al riñón y produciendo o agravando el FRA (245). Es coherente por

tanto que a mayor duración de la VUP, existiese en nuestros pacientes más reacción inflamatoria y esto contribuyera a un mayor FRA. Muy recientemente se ha publicado un gran trabajo retrospectivo que relaciona por primera vez la administración de un volumen tidal elevado ( $> 8$  ml/kg) intraoperatorio con un mayor FRA postoperatorio (246). La hipótesis del citado estudio era que la relación entre  $V_t$  elevado y FRA, de existir, podría ser mediada por alteraciones hemodinámicas causadas por los grandes volúmenes ventilatorios. Sin embargo no encontraron asociación entre los parámetros hemodinámicos y el  $V_t$  o el FRA. Por tanto los propios autores sugieren que podrían existir mecanismos de origen inflamatorio, causados por la ventilación intraoperatoria, que justifiquen esta mayor incidencia de fallo renal. Nos parece muy interesante este estudio porque apuntaría en la misma dirección que nuestros resultados, es decir que la inflamación causada por la ventilación mecánica, ya sea por un  $V_t$  elevado intraoperatorio (247) o por la VUP, puede incrementar la incidencia de FRA postoperatorio.

En el análisis de resultados se ha comentado que los pacientes con AKIN I presentaron niveles de  $\text{TNF } \alpha$  elevados. Los receptores de TNF se han visto involucrados en distintos modelos de daño renal, incluido el de daño renal agudo (248). Como ejemplo se ha demostrado que los receptores  $\text{TNFR1}$  median el daño renal y la infiltración por granulocitos y podrían ser un objetivo para soluciones terapéuticas dirigidas contra el daño de isquemia/reperfusión (249). En el modelo de daño renal producido por cisplatino los receptores  $\text{TNFR2}$  tienen un papel facilitador de la apoptosis celular, y el bloqueo de su expresión protege frente al daño renal (250). Por tanto los resultados de nuestro trabajo, aunque no establecen causalidad, podrían apuntar a que el  $\text{TNF}\alpha$  podrá contribuir al fallo renal en estos pacientes, dado que esta relación ya está establecida.

La IL-1, que presentó en nuestro trabajo una elevación estadísticamente significativa en los pacientes con daño renal, también se ha estudiado en modelos de FRA. El bloqueo de su acción mediante un antagonista de su receptor (anakinra) produce una disminución del daño renal tras la administración de LPS en ratas en un modelo de shock séptico (251). En todo caso el papel de la IL-1 en el FRA es confuso (252) en tanto a que solo un estudio ha demostrado un papel independiente como facilitador del daño renal, en concreto en el modelo de daño renal por cisplatino (253). En el estudio de Lee llama la atención que, aunque los ratones KO para IL1 $\alpha$  estaban protegidos frente al FRA producido por el cisplatino, la respuesta inflamatoria que exhibieron fue similar que la de los ratones de tipo “salvaje”. Finalmente otros trabajos no encuentran un papel protector claro del bloqueo del eje IL-1 frente al daño renal tóxico o por isquemia/reperfusión. Esto podría implicar que el IL-1 no es un mediador universal del daño renal agudo, y que su acción es contexto dependiente (252). Con esta información, nuestros resultados son difícilmente interpretables, puesto que la elevación de la IL-1 en el contexto de un estímulo inflamatorio y de daño renal podría implicar una relación casual, una relación causal de IL-1 causando daño renal o incluso un papel modulador protector renal (este bastante más dudoso).

La citoquina IL-2 también mostró, en nuestro trabajo, una relación casi estadísticamente significativa con los pacientes con fallo renal, en los que se elevó por encima de los que no presentaron fallo renal. Un trabajo publicado en 2013 sobre la relación entre esta citoquina y el fallo renal agudo muestran un papel protector de un complejo IL-2-antiIL2 administrada exógenamente frente a un modelo de insuficiencia renal aguda por isquemia reperfundición en ratón (254). El citado complejo aumentó la proliferación de los linfocitos T reguladores, mientras que no tuvo efecto sobre las poblaciones de linfocitos

NK ni CD8+. Los sujetos tratados con este complejo presentaron una menor infiltración de neutrófilos y macrófagos, así como una menor concentración de citoquinas proinflamatorias, en el tejido renal. Basándonos en los resultados de este estudio podemos concluir que la IL-2 tiene, al menos en parte, un papel protector frente al daño renal agudo. A pesar de ello no hemos encontrado trabajos que relacionen la IL-2 aislada (con su actividad sobre los linfocitos NK y CD8+ intacta que podría empeorar el FRA, al menos en el caso de los NK) (255) con un empeoramiento o una protección frente al FRA. Por tanto no podemos concluir de nuestros resultados que acción global pudo desempeñar la IL-2 en relación al FRA de nuestros pacientes.

A las 18 horas del postoperatorio la citoquina IL-4 se encontró significativamente elevada en los pacientes que desarrollaron AKIN. Esta citoquina se ha relacionado con un mayor daño renal en un modelo de FRA producido por cromo (256). Sin embargo y en una dirección distinta, se ha observado que la IL-4 promueve la polarización de macrófagos/células dendríticas hacia el fenotipo M2. Este fenotipo es esencial para la recuperación de la función renal tras un daño renal agudo, puesto que tiene una función reparadora. En los modelos animales de FRA que no expresan la IL-4 se ha observado que existe un aumento del fenotipo M1 de macrófagos/células dendríticas, que es proinflamatorio, mientras que hay una disminución del M2 que es reparador (257). En nuestro estudio la elevación de la IL-4 se produjo bastante tarde en el postoperatorio, a las 18 horas, mientras que la mayoría de las citoquinas se produjo en el intraoperatorio o a las 6 horas. Esta demora podría traducir que la IL-4 se eleva una vez establecido el daño renal agudo, pero su acción según la literatura que hemos comentado podría ser beneficiosa, fomentando la reparación o perjudicial, sin que nuestros datos nos permitan discriminar este punto.



En nuestro trabajo se produjo una elevación significativa de la IL-6 en los pacientes que desarrollaron FRA. El papel de la IL-6 en el fallo renal es complejo. Existen evidencias de que esta citoquina tiene un papel facilitador del fracaso renal agudo y la inflamación en un modelo de isquemia reperusión (258). En un reciente trabajo el compuesto pentraxina 3 ha demostrado prevenir la fibrosis renal asociada al daño renal agudo mediante la inhibición del eje IL-6/STAT3 (259). La IL-6 también puede activar receptores solubles (IL6R), en un proceso conocido como trans-señalamiento. Mediante este proceso esta citoquina ha demostrado tener efectos protectores frente al daño renal agudo (216). Por tanto el papel de la IL-6 en el fracaso renal parece tener un componente dual.

En nuestro trabajo la citoquina IL-7 se encontró significativamente elevada en los pacientes con fallo renal, a los 30 minutos del inicio de la ventilación unipulmonar y a las 6 horas del postoperatorio. La relación entre una elevación de IL-7 plasmática y fallo renal agudo no ha sido descrita en la literatura científica, hasta donde nuestro grupo ha podido averiguar. Esta descrito un aumento de IL-7 urinaria a los 4 días del inicio de un modelo de daño renal agudo en perros con cisplatino (260). Dado que la presencia de concentraciones de IL-7 elevadas en los pacientes con fallo renal en nuestro trabajo es especialmente robusta en nuestros datos (se detectó una elevación en dos mediciones) y que ocurre de una manera temprana, durante la cirugía y posteriormente a las 6 horas del postoperatorio, pensamos que es posible que exista una relación causal entre la IL-7 y el fallo renal. Esta hipótesis es novedosa en la literatura, y pensamos que podría suponer una nueva línea de investigación. Curiosamente en un modelo de daño renal inducido por drogas en ratas no se encontró una elevación de la IL-7 en el tejido renal a las 6-8 horas (261). Creemos que esta aparente contradicción se puede deber a que el

origen del daño renal en nuestro trabajo es el estado inflamatorio secundario a la ventilación unipulmonar potenciado por el estado proinflamatorio inducido por la HTA, por tanto el daño lo producirían las propias citoquinas con su efecto. Mientras que en el modelo con ratas comentado y en el modelo anterior con perros, el daño primario es sobre el riñón, y los mecanismos inflamatorios son consecuencia de una toxicidad inicial renal, que produce daño tisular y desencadena mecanismos inflamatorios que posteriormente puede o podrían elevar la IL-7, entre otras.

La IL-8 estuvo elevada significativamente en los pacientes del grupo de FRA. En varios estudios, tras cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, se ha observado una relación entre la elevación de la IL-8 en el postoperatorio inmediato y el fallo renal agudo (262, 263). En pacientes trasplantados hepáticos la elevación de la IL-8 dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio predijo la aparición de FRA (264). Como se ha mostrado, la evidencia que relaciona la IL-8 con el daño renal postoperatorio es robusta, si bien no está demostrado si es un mero marcador o está implicada en la génesis del daño renal. La IL-8 es una citoquina producida por fagocitos y células mesenquimales en respuesta a un estímulo inflamatorio y su función es reclutar neutrófilos al lugar del daño y activarlos, incrementando la respuesta inflamatoria (124). Se ha demostrado en un modelo de colitis aguda en ratones que los animales “knockout” para el receptor IL-8/quimioatrayente de queratinocitos estaban protegidos frente al daño renal agudo secundario a la inflamación producida por la colitis (265), demostrando que la IL-8 es causa del daño inflamatorio renal asociado a la inflamación de otros órganos. Pensamos que en nuestros pacientes la IL-8 podría ser también una de las causas, y no solo un simple marcador, del daño renal observado.

La relación IL-6/IL-10 se encontró aumentada en nuestro trabajo, en los pacientes que presentaron daño renal agudo. La citoquina IL-10 ha demostrado tener un efecto protector en el daño renal agudo, probablemente por sus propiedades antiinflamatorias (266). En un modelo de daño renal agudo la IL-6 ha demostrado aumentar la producción de IL-10, disminuyendo así el daño pulmonar agudo asociado (267). Creemos que una mayor ratio IL-6/IL-10 en los pacientes con FRA en nuestro estudio traduce una mayor inflamación secundaria a la IL-6 sin que sea contrarrestada consecuentemente con un aumento de la IL-10. En nuestro estudio la IL-10 se mantuvo estable y sin diferencias en todos los grupos de estudio. La respuesta inflamatoria promovida por la cirugía no produjo un aumento compensador de IL-10, que si esta descrito en otros trabajos como el citado anteriormente. Esto podría significar que en nuestros pacientes el estímulo proinflamatorio no fue lo suficientemente intenso como para provocar una regulación al alza de la IL-10. Así no podemos decir que una relación IL-6/IL-10 aumentada en los pacientes con FRA refleje una alteración de la IL-10 en un grupo determinado (por ejemplo los hipertensos) sino que en nuestro estudio se debe exclusivamente a un aumento de la IL-6 y por tanto de su acción proinflamatoria que favorece el daño renal agudo.

Nuestra hipótesis es que la respuesta inflamatoria asociada a la agresión quirúrgica de la cirugía torácica y la ventilación unipulmonar producen un aumento de las citoquinas proinflamatorias TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 y la relación IL-6/IL-10. Este aumento sería mayor en los pacientes HTA grado II por su estado proinflamatorio. El aumento de las citadas citoquinas podría favorecer y ser la causa del mayor fracaso renal agudo registrado en estos pacientes. No obstante varias de estas citoquinas parecen tener efectos duales sobre el daño renal agudo (tanto facilitadores como protectores) por lo que

probablemente su acción neta sobre el daño renal agudo dependa del contexto de cada paciente. En nuestra opinión estas citoquinas en nuestros pacientes probablemente hayan tenido una acción neta favorecedora del daño renal agudo.

### Complicaciones respiratorias

Nuestro grupo eligió la clasificación para las complicaciones pulmonares postoperatorias propuesta por el grupo de Canet et al (184) puesto que nos proporcionaba una definición clara, ya descrita en la literatura, y con posibilidad de comparar nuestros resultados con otros trabajos. Existen otros grupos que utilizan definiciones de complicaciones pulmonares postoperatorias distintas, en concreto una clasificación de riesgo de PPC desarrollada por un grupo de fisioterapeutas (268). Como se comentó en la introducción la cirugía torácica con ventilación unipulmonar se asocia a una incidencia relativamente alta de complicaciones postoperatorias pulmonares. En nuestro trabajo la incidencia global de insuficiencia respiratoria se situó en 22,41%, bastante mayor que la descrita en una reciente publicación con pacientes sometidos a resección pulmonar, que mostró una incidencia de insuficiencia respiratoria de 13,8% (269). No obstante nuestro resultado más destacable es la elevada incidencia de una PaFi <300 mmHg en el postoperatorio de los HTA tipo II, que fue significativamente mayor que en los otros dos grupos. La hipertensión ha sido propuesta con predictor de riesgo de la insuficiencia respiratoria postoperatoria (270) dentro de un score de riesgo, sin embargo posteriormente el mismo grupo no la incluyó en el desarrollo y validación de un score de riesgo para insuficiencia respiratoria postoperatoria (271). No hemos

encontrado pues literatura que claramente establezca la hipertensión como factor de riesgo para la insuficiencia respiratoria, por lo cual nuestro hallazgo es novedoso y debería confirmarse en sucesivos estudios. Sobre las posibles causas de esta asociación, nuestra hipótesis es que, en los pacientes del grupo HTA grado II, la respuesta inflamatoria asociada a la cirugía y a la ventilación unipulmonar fue mayor, causando una mayor lesión pulmonar y consecuentemente más insuficiencia respiratoria en el postoperatorio. Si bien no fue estadísticamente significativa, si detectamos una tendencia clara en los pacientes del grupo de HTA grado II a presentar una mayor incidencia del parámetro compuesto definido como complicaciones pulmonares postoperatorias. Opinamos que si el tamaño muestral hubiera sido mayor es muy probable que la aparición de complicaciones postoperatorias pulmonares en los pacientes HTA hubiera alcanzado significación estadística.

#### Estancia hospitalaria y reingresos

En nuestros pacientes la presencia de HTA grado II se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor incidencia de reingresos en UCI. La incidencia de reingresos en UCI tras cirugía torácica esta descrita en la literatura entre un 3,3% y un 8,6%. En nuestra muestra fue de un 9,2% globalmente. Pero en el grupo de HTA grado II alcanzó el 17,1%. Aunque en nuestro trabajo no se encuentra recogido el momento en el que ocurrió ni la causa de la readmisión, la insuficiencia respiratoria creemos que puede existir una relación entre el mayor número de casos de insuficiencia respiratoria en los HTA grado II y el número de reingresos en este grupo. La causa más

frecuente de las readmisiones en UCI tras cirugía de resección pulmonar según otros grupos es la respiratoria (272), lo cual apoyaría nuestra hipótesis. Además el parámetro compuesto de complicaciones postoperatorias pulmonares también mostró una clara tendencia a ser mayor en los pacientes HTA grado II. Curiosamente el tiempo de estancia en UCI no fue significativamente más largo en ninguno de los grupos, y, si bien hubo una tendencia a ser más largo en los pacientes con HTA, esta tendencia fue más acusada en el grupo de los HTA grado I que en los de grado II. Contrasta con esto que ninguno de los pacientes con HTA grado I tuviera que reingresar en UCI, y si lo hicieran 7 del grupo de HTA grado II.

La estancia hospitalaria hasta el alta no registró diferencias significativas entre los tres grupos. La tendencia fue a una mayor estancia en los pacientes con HTA. Creemos que con un tamaño muestral mayor probablemente habríamos encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor de un tiempo de estancia más largo en los pacientes HTA, puesto que entre estos pacientes hubo una mayor incidencia de insuficiencia respiratoria y una tendencia a mayor número de complicaciones pulmonares, y estas se han relacionado con un mayor tiempo de estancia tras cirugía torácica (164).

#### Muerte al año

Los pacientes con HTA fallecieron con mayor frecuencia que los que no la padecían, pero no alcanzamos una significación estadística para este hallazgo. La tendencia fue más clara en los pacientes con HTA grado II. De nuevo en nuestro grupo establecemos una

relación con la tendencia observada en las complicaciones pulmonares, dado que estas se ha relacionado con una mayor mortalidad (164). Además los pacientes con HTA grado II si mostraron una mayor incidencia de reingresos en UCI, y esta complicación también se relaciona con una altas tasas de mortalidad intrahospitalaria (273). Nuestro grupo no recogió las causas de mortalidad los pacientes de estudio, si bien lo esperable es que la mortalidad a corto plazo tras la cirugía torácica se deba principalmente, a complicaciones pulmonares postoperatorias. Llamativamente esta descrito en la literatura una relación, aunque no muy potente, entre la hipertensión y la morbilidad y mortalidad tras cirugía de resección pulmonar (274). Mientras que las causas de mortalidad a los 5 años se relacionan principalmente con la recurrencia del tumor pulmonar (275), la mortalidad intrahospitalaria se relacionó principalmente con las CPP (164, 274). La tendencia a una mayor mortalidad en los pacientes hipertensos pudo deberse a un aumento de las complicaciones respiratorias. Otra posibilidad, que no es excluyente, es que el fallo renal, más frecuente en los HTA grado II, haya contribuido a aumentar la mortalidad en este grupo. Como ya se ha comentado anteriormente, incluso el fallo renal tipo AKIN I puede incrementar la mortalidad (178, 181, 230). Finalmente esta tendencia a una mayor mortalidad podría relacionarse con causas cardiovasculares, más frecuentes en los pacientes hipertensos (3). En todo caso creemos que un mayor tamaño muestral habría convertido esta tendencia en un hallazgo estadísticamente significativo.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con HTA han mostrado una mayor respuesta inflamatoria sistémica tras la cirugía de resección pulmonar.

Estos resultados demuestran que la HTA se relaciona con un estado proinflamatorio que condiciona una mayor respuesta inflamatoria en los pacientes sometidos a cirugía torácica de resección pulmonar con ventilación unipulmonar. Además los pacientes con una HTA más severa son los que tienen mayor respuesta inflamatoria.

La severidad de la HTA se asocia con la aparición de daño renal y respiratorio que ponemos en relación con un incremento de la respuesta inflamatoria (o disbalance entre respuesta pro y antiinflamatoria).

El FRA en los pacientes de cirugía torácica también se relaciona con factores dependientes, del estado basal del paciente y del manejo de fluidos y la hemodinámica intraoperatoria.

La severidad de la HTA se asocia a un peor intercambio gaseoso en el postoperatorio, que relacionamos con una mayor respuesta inflamatoria pulmonar, aunque también podría deberse a un manejo diferente de los líquidos asociado al fracaso renal

Creemos que el mayor número de reingresos en UCI en los pacientes más hipertensos se debe a una mayor tasa de FRA y de PaFi <300 en estos pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(6):572-8.
2. WHO. Información general sobre la HIPERTENSIÓN en el mundo 2013.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
5. Causas de muerte 2008 [base de datos en línea]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
6. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.

7. Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, Adeyemo A, Banegas JR, Forrester T, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med.* 2005;3:2.
8. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension.* 2007;49(4):773-4.
9. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, et al. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension.* 2007;49(4):799-805.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
11. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension.* 2007;50(1):154-60.
12. Franklin SS, Wilkinson IB, McEniery CM. Unusual hypertensive phenotypes: what is their significance? *Hypertension.* 2012;59(2):173-8.
13. John F. Butterworth IV MDCM, MD; John D. Wasnick, MD, MPH. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5th ed 2013.
14. Victor RG, Libby P. Hipertensión sistémica: tratamiento. In: Mann DLMD, Zipes DPMD, Libby PMD, Bonow ROMDMS, editors. *Braunwald Tratado de cardiología* 2016. p. 953-79.

15. A IBALM. Análisis de la evidencia experimental que muestra efectos nocivos de la sal y su relación con la hipertensión arterial. Medwave [Internet]. 2012. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/5303>.
16. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, Comeau ME, Bowden DW, Kao WH, et al. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int.* 2013;83(1):114-20.
17. Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2008;40(3):180-96.
18. Ridker PM. Moving beyond JUPITER: will inhibiting inflammation reduce vascular event rates? *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(1):295.
19. Loperena R, Harrison DG. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):169-93.
20. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension.* 2012;60(5):1148-56.
21. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens.* 2006;24(6):983-91.
22. Garfinkle MA. Salt and essential hypertension: pathophysiology and implications for treatment. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(6):385-91.
23. Chrissobolis S. Vascular Consequences of Aldosterone Excess and Mineralocorticoid Receptor Antagonism. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(1):46-56.
24. Beilin LJ, Goldby FS, Mohring J. High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension. *Clin Sci Mol Med.* 1977;52(2):111-7.

25. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(3):677-86.
26. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449-60.
27. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed research international*. 2014;2014:406960.
28. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
29. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circulation research*. 2015;116(6):1022-33.
30. Kita T, Ishii K, Yokode M, Kume N, Nagano Y, Arai H, et al. The role of oxidized low density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl E:122-7.
31. Justin Rucker A, Crowley SD. The role of macrophages in hypertension and its complications. *Pflugers Arch*. 2017;469(3-4):419-30.
32. Breunig A, Gambazzi F, Beck-Schimmer B, Tamm M, Lardinois D, Oertli D, et al. Cytokine & chemokine response in the lungs, pleural fluid and serum in thoracic surgery using one-lung ventilation. *J Inflamm (Lond)*. 2011;8:32.
33. Jakubzick C, Gautier EL, Gibbings SL, Sojka DK, Schlitzer A, Johnson TE, et al. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes. *Immunity*. 2013;39(3):599-610.

34. Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3522-30.
35. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(1):23-35.
36. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122(3):787-95.
37. bDe Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2106-13.
38. Ko EA, Amiri F, Pandey NR, Javeshghani D, Leibovitz E, Touyz RM, et al. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(4):H1789-95.
39. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, Stratmann J, Hausding M, Schuhmacher S, et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation.* 2011;124(12):1370-81.
40. Zhang WC, Zheng XJ, Du LJ, Sun JY, Shen ZX, Shi C, et al. High salt primes a specific activation state of macrophages, M(Na). *Cell Res.* 2015;25(8):893-910.
41. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature.* 1998;394(6696):894-7.

42. Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, Tracey KJ. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev.* 2012;248(1):188-204.
43. Felten DL, Felten SY, Carlson SL, Olschowka JA, Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol.* 1985;135(2 Suppl):755s-65s.
44. Felten DL, Livnat S, Felten SY, Carlson SL, Bellinger DL, Yeh P. Sympathetic innervation of lymph nodes in mice. *Brain Res Bull.* 1984;13(6):693-9.
45. Madden KS, Sanders VM, Felten DL. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35:417-48.
46. Ganta CK, Lu N, Helwig BG, Blecha F, Ganta RR, Zheng L, et al. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(4):H1683-91.
47. White FN, Grollman A. Autoimmune Factors Associated with Infarction of the Kidney. *Nephron.* 1964;1:93-102.
48. Svendsen UG. Evidence for an initial, thymus independent and a chronic, thymus dependent phase of DOCA and salt hypertension in mice. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1976;84(6):523-8.
49. Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, Lob HE, McCann LA, Weyand C, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circulation research.* 2010;107(2):263-70.
50. Vinh A, Chen W, Blinder Y, Weiss D, Taylor WR, Goronzy JJ, et al. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. *Circulation.* 2010;122(24):2529-37.

51. Crowley SD, Song YS, Lin EE, Griffiths R, Kim HS, Ruiz P. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(4):R1089-97.
52. Tran LT, MacLeod KM, McNeill JH. Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats. *Mol Cell Biochem*. 2009;330(1-2):219-28.
53. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010;55(2):500-7.
54. High KP, Akbar AN, Nikolich-Zugich J. Translational research in immune senescence: assessing the relevance of current models. *Semin Immunol*. 2012;24(5):373-82.
55. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000;101(25):2883-8.
56. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension*. 2013;62(1):126-33.
57. Mombaerts P, Iacomini J, Johnson RS, Herrup K, Tonegawa S, Papaioannou VE. RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. *Cell*. 1992;68(5):869-77.
58. Shinkai Y, Rathbun G, Lam KP, Oltz EM, Stewart V, Mendelsohn M, et al. RAG-2-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement. *Cell*. 1992;68(5):855-67.

59. Bravo Y, Quiroz Y, Ferrebuz A, Vaziri ND, Rodriguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress, and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(2):F616-23.
60. Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK, Dechend R, Mervaala E, Hampich F, et al. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1679-93.
61. Rodriguez-Iturbe B. Renal infiltration of immunocompetent cells: cause and effect of sodium-sensitive hypertension. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(2):105-11.
62. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*. 2009;15(5):545-52.
63. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther*. 2010;127(3):295-314.
64. Landry DB, Couper LL, Bryant SR, Lindner V. Activation of the NF-kappa B and I kappa B system in smooth muscle cells after rat arterial injury. Induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1. *Am J Pathol*. 1997;151(4):1085-95.
65. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC, Jr., Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circulation research*. 1993;73(1):205-9.
66. Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor-alpha: regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(10):F1231-42.



67. Ramseyer VD, Hong NJ, Garvin JL. Tumor necrosis factor alpha decreases nitric oxide synthase type 3 expression primarily via Rho/Rho kinase in the thick ascending limb. *Hypertension*. 2012;59(6):1145-50.
68. Garvin JL, Herrera M, Ortiz PA. Regulation of renal NaCl transport by nitric oxide, endothelin, and ATP: clinical implications. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:359-76.
69. Sriramula S, Haque M, Majid DS, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2008;51(5):1345-51.
70. Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell A, Drummond GR. IL-1beta and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? *Br J Pharmacol*. 2014;171(24):5589-602.
71. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.
72. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-18.
73. Ala Y, Palluy O, Favero J, Bonne C, Modat G, Dornand J. Hypoxia/reoxygenation stimulates endothelial cells to promote interleukin-1 and interleukin-6 production. Effects of free radical scavengers. *Agents Actions*. 1992;37(1-2):134-9.
74. Dewberry R, Holden H, Crossman D, Francis S. Interleukin-1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(11):2394-400.
75. Cahill CM, Rogers JT. Interleukin (IL) 1beta induction of IL-6 is mediated by a novel phosphatidylinositol 3-kinase-dependent AKT/IkappaB kinase alpha pathway targeting activator protein-1. *J Biol Chem*. 2008;283(38):25900-12.

76. Mills KH, Dungan LS, Jones SA, Harris J. The role of inflammasome-derived IL-1 in driving IL-17 responses. *J Leukoc Biol.* 2013;93(4):489-97.
77. Loughrey JP, Laffey JG, Moore BJ, Lynch F, Boylan JF, McLoughlin P. Interleukin-1 beta rapidly inhibits aortic endothelium-dependent relaxation by a DNA transcription-dependent mechanism. *Crit Care Med.* 2003;31(3):910-5.
78. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med.* 1997;129(3):300-8.
79. Dorffle Y, Latsch C, Stuhlmuller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 1999;34(1):113-7.
80. Li QZ, Deng Q, Li JQ, Yi GH, Zhao SP. Valsartan reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta.* 2005;355(1-2):131-6.
81. Dorrance AM. Interleukin 1-beta (IL-1beta) enhances contractile responses in endothelium-denuded aorta from hypertensive, but not normotensive, rats. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(2-3):160-5.
82. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:27-55.
83. Peeters AC, Netea MG, Janssen MC, Kullberg BJ, Van der Meer JW, Thien T. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(1):31-6.

84. Chamberlain J, Francis S, Brookes Z, Shaw G, Graham D, Alp NJ, et al. Interleukin-1 regulates multiple atherogenic mechanisms in response to fat feeding. *PLoS One*. 2009;4(4):e5073.
85. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*. 1976;193(4257):1007-8.
86. Miyazaki T, Liu ZJ, Kawahara A, Minami Y, Yamada K, Tsujimoto Y, et al. Three distinct IL-2 signaling pathways mediated by bcl-2, c-myc, and lck cooperate in hematopoietic cell proliferation. *Cell*. 1995;81(2):223-31.
87. Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science*. 1998;280(5361):243-8.
88. Atkins MB. Interleukin-2: clinical applications. *Semin Oncol*. 2002;29(3 Suppl 7):12-7.
89. Sereti I, Martinez-Wilson H, Metcalf JA, Baseler MW, Hallahan CW, Hahn B, et al. Long-term effects of intermittent interleukin 2 therapy in patients with HIV infection: characterization of a novel subset of CD4(+)/CD25(+) T cells. *Blood*. 2002;100(6):2159-67.
90. Schimpl A, Berberich I, Kneitz B, Kramer S, Santner-Nanan B, Wagner S, et al. IL-2 and autoimmune disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(4-5):369-78.
91. Kundig TM, Schorle H, Bachmann MF, Hengartner H, Zinkernagel RM, Horak I. Immune responses in interleukin-2-deficient mice. *Science*. 1993;262(5136):1059-61.
92. Gaffen SL, Liu KD. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine*. 2004;28(3):109-23.
93. Paul WE. History of interleukin-4. *Cytokine*. 2015;75(1):3-7.

94. Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015;75(1):25-37.
95. Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*. 2012;337(6093):431-5.
96. Chen CC, Manning AM. TGF-beta 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine*. 1996;8(1):58-65.
97. Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*. 2012;33(11):571-7.
98. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol*. 1998;16(3-4):249-84.
99. Jones SA, Rose-John S. The role of soluble receptors in cytokine biology: the agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1592(3):251-63.
100. Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, de Deuxchaisnes CN, Van Snick J. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 1988;31(6):784-8.
101. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347-52.
102. Ogata A, Tanaka T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:946048.

103. Vazquez-Oliva G, Fernandez-Real JM, Zamora A, Vilaseca M, Badimon L. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2005;19(6):457-62.
104. Luther JM, Gainer JV, Murphey LJ, Yu C, Vaughan DE, Morrow JD, et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2006;48(6):1050-7.
105. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, Osborne JB, Jr., Fleming C, Pollock JS, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(3):H935-40.
106. Li K, Guo D, Zhu H, Hering-Smith KS, Hamm LL, Ouyang J, et al. Interleukin-6 stimulates epithelial sodium channels in mouse cortical collecting duct cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(2):R590-5.
107. Tsujimoto H, Takahata R, Nomura S, Kumano I, Matsumoto Y, Yoshida K, et al. Predictive value of pleural and serum interleukin-6 levels for pneumonia and hypo-oxygenations after esophagectomy. *The Journal of surgical research*. 2013;182(2):e61-7.
108. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg*. 2016;263(6):1207-12.
109. Szczepanik AM, Scislo L, Scully T, Walewska E, Siedlar M, Kolodziejczyk P, et al. IL-6 serum levels predict postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Gastric Cancer*. 2011;14(3):266-73.
110. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early

markers of postoperative sepsis after major surgery. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(6):767-73.

111. Szczesny TJ, Slotwinski R, Stankiewicz A, Szczygiel B, Zaleska M, Kopacz M. Interleukin 6 and interleukin 1 receptor antagonist as early markers of complications after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(4):719-24.

112. Takenaka K, Ogawa E, Wada H, Hirata T. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery. *J Crit Care*. 2006;21(1):48-53; discussion -5.

113. Kita H, Shiraishi Y, Watanabe K, Suda K, Ohtsuka K, Koshiishi Y, et al. Does postoperative serum interleukin-6 influence early recurrence after curative pulmonary resection of lung cancer? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(5):454-60.

114. Krzystek-Korpacka M, Zawadzki M, Szufnarowski K, Bednarz-Misa I, Gorska S, Witkiewicz W, et al. The perioperative dynamics of IL-7 following robot-assisted and open colorectal surgery. *Sci Rep*. 2018;8(1):9126.

115. Lundstrom W, Fewkes NM, Mackall CL. IL-7 in human health and disease. *Semin Immunol*. 2012;24(3):218-24.

116. Mackall CL, Fry TJ, Gress RE. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(5):330-42.

117. Andreu-Ballester JC, Cuellar C, Garcia-Ballesteros C, Perez-Griera J, Amigo V, Peiro-Gomez A, et al. Deficit of interleukin 7 in septic patients. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):73-6.

118. Pellegrini M, Calzascia T, Toe JG, Preston SP, Lin AE, Elford AR, et al. IL-7 engages multiple mechanisms to overcome chronic viral infection and limit organ pathology. *Cell*. 2011;144(4):601-13.

119. Unsinger J, Burnham CA, McDonough J, Morre M, Prakash PS, Caldwell CC, et al. Interleukin-7 ameliorates immune dysfunction and improves survival in a 2-hit model of fungal sepsis. *J Infect Dis.* 2012;206(4):606-16.
120. Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, Hoekzema AS, Watanabe E, Muenzer JT, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis. *J Immunol.* 2010;184(7):3768-79.
121. Gao J, Zhao L, Wan YY, Zhu B. Mechanism of Action of IL-7 and Its Potential Applications and Limitations in Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):10267-80.
122. Sportes C, Babb RR, Krumlauf MC, Hakim FT, Steinberg SM, Chow CK, et al. Phase I study of recombinant human interleukin-7 administration in subjects with refractory malignancy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(2):727-35.
123. Dooms H. Interleukin-7: Fuel for the autoimmune attack. *J Autoimmun.* 2013;45:40-8.
124. Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett.* 1992;307(1):97-101.
125. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol.* 1994;56(5):559-64.
126. Allen TC, Kurdowska A. Interleukin 8 and acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):266-9.
127. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989;170(6):2081-95.

128. Sabat R, Grutz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(5):331-44.
129. Timasheva YR, Nasibullin TR, Zakirova AN, Mustafina OE. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochem Genet.* 2008;46(1-2):64-74.
130. Park HK, Kim DH, Yun DH, Ban JY. Association between IL10, IL10RA, and IL10RB SNPs and ischemic stroke with hypertension in Korean population. *Mol Biol Rep.* 2013;40(2):1785-90.
131. Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, Chu Y, Faraci FM. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction. *Hypertension.* 2009;54(3):619-24.
132. mHennessey A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol.* 1999;163(6):3491-5.
133. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Paige A, Herse F, Ibrahim T, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2015;34(3):291-306.
134. Winklewski PJ, Radkowski M, Wszedybyl-Winklewska M, Demkow U. Brain inflammation and hypertension: the chicken or the egg? *J Neuroinflammation.* 2015;12:85.
135. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1262-4.
136. Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, Briegel J, Lang P, Hauer D, et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on



interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome. Crit Care Med. 2009;37(5):1685-90.

137. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MS, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP, et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011(5):CD005566.

138. Von Dossow V, Baur S, Sander M, Tonnesen H, Marks C, Paschen C, et al. Propofol increased the interleukin-6 to interleukin-10 ratio more than isoflurane after surgery in long-term alcoholic patients. J Int Med Res. 2007;35(3):395-405.

139. Miyaoka K, Iwase M, Suzuki R, Kondo G, Watanabe H, Ito D, et al. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. The Journal of surgical research. 2005;125(2):144-50.

140. Weitzberg E, Hezel M, Lundberg JO. Nitrate-nitrite-nitric oxide pathway: implications for anesthesiology and intensive care. Anesthesiology. 2010;113(6):1460-75.

141. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. The New England journal of medicine. 1993;329(27):2002-12.

142. Salazar FJ, Alberola A, Pinilla JM, Romero JC, Quesada T. Salt-induced increase in arterial pressure during nitric oxide synthesis inhibition. Hypertension. 1993;22(1):49-55.

143. Foëx P, Sear J. The surgical hypertensive patient. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2004;4(5):139-43.

144. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. British journal of anaesthesia. 2004;92(4):570-83.

145. Wolfsthal SD. Is blood pressure control necessary before surgery? *Med Clin North Am.* 1993;77(2):349-63.
146. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology.* 1979;50(4):285-92.
147. Towne JB, Bernhard VM. The relationship of postoperative hypertension to complications following carotid endarterectomy. *Surgery.* 1980;88(4):575-80.
148. Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesthesia and analgesia.* 2002;94(5):1079-84, table of contents.
149. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *British journal of anaesthesia.* 1971;43(6):531-47.
150. Misra S. Systemic hypertension and non-cardiac surgery. *Indian J Anaesth.* 2017;61(9):697-704.
151. Hanada S, Kawakami H, Goto T, Morita S. Hypertension and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(3):315-9.
152. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg.* 2016;264(1):73-80.
153. Dabrowska AM, Slotwinski R. The immune response to surgery and infection. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(4):532-7.
154. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.

155. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2003;37(3):600-6.
156. Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, Rettammel RJ, Winslow E, Cho CS, et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(2):250-9, discussion 9-61.
157. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(2):223-31.
158. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists.* 2015;53(1):23-8.
159. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine.* 1994;6(2):181-6.
160. Baudouin SV. Lung injury after thoracotomy. *British journal of anaesthesia.* 2003;91(1):132-42.
161. Leite CF, Calixto MC, Toro IF, Antunes E, Mussi RK. Characterization of pulmonary and systemic inflammatory responses produced by lung re-expansion after one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(3):427-32.
162. Hatakeyama N, Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des.* 2014;20(36):5766-78.

163. Misthos P, Katsaragakis S, Theodorou D, Milingos N, Skottis I. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(4):591-5.
164. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax*. 2010;65(9):815-8.
165. de la Gala F, Pineiro P, Reyes A, Vara E, Olmedilla L, Cruz P, et al. Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2017;119(4):655-63.
166. De la Gala F, Garutti I, Reyes A, Pineiro P, Olmedilla L, Cruz P, et al. Impact of Lung and Systemic Inflammatory Response During Lung Resection Surgery on Postoperative Pulmonary Complications. *ASA congress* 2016.
167. Lohser J, Slinger P. Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung. *Anesthesia and analgesia*. 2015;121(2):302-18.
168. D'Journo XB, Michelet P, Marin V, Diesnis I, Blayac D, Doddoli C, et al. An early inflammatory response to oesophagectomy predicts the occurrence of pulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1144-51.
169. Frick VO, Justinger C, Rubie C, Graeber S, Schilling MK, Lindemann W. Thoracotomy procedures effect cytokine levels after thoracoabdominal esophagectomy. *Oncol Rep*. 2012;27(1):258-64.

170. Morita M, Yoshida R, Ikeda K, Egashira A, Oki E, Sadanaga N, et al. Acute lung injury following an esophagectomy for esophageal cancer, with special reference to the clinical factors and cytokine levels of peripheral blood and pleural drainage fluid. *Dis Esophagus*. 2008;21(1):30-6.
171. Fink-Neuboeck N, Lindenmann J, Bajric S, Maier A, Riedl R, Weinberg AM, et al. Clinical impact of interleukin 6 as a predictive biomarker in the early diagnosis of postoperative systemic inflammatory response syndrome after major thoracic surgery: A prospective clinical trial. *Surgery*. 2016;160(2):443-53.
172. Shaw AD, Vaporciyan AA, Wu X, King TM, Spitz MR, Putnam JB, et al. Inflammatory gene polymorphisms influence risk of postoperative morbidity after lung resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79(5):1704-10.
173. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2755-61.
174. Amar D, Goenka A, Zhang H, Park B, Thaler HT. Leukocytosis and increased risk of atrial fibrillation after general thoracic surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(3):1057-61.
175. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*. 2013;106:161-78.
176. Fujita I, Okumura T, Sakakibara A, Kita Y. Involvement of inflammation in severe post-operative pain demonstrated by pre-surgical and post-surgical treatment with piroxicam and ketorolac. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(5):747-55.

177. Ahn HJ, Kim JA, Lee AR, Yang M, Jung HJ, Heo B. The Risk of Acute Kidney Injury from Fluid Restriction and Hydroxyethyl Starch in Thoracic Surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2016;122(1):186-93.
178. Zarbock A, Koyner JL, Hoste EAJ, Kellum JA. Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesia and analgesia*. 2018;127(5):1236-45.
179. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(1):82-9.
180. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med*. 2016;42(4):521-30.
181. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(2):345-52.
182. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913-7.
183. Tusman G, B??hm SH, Sipmann FSr, Maisch S. Lung Recruitment Improves the Efficiency of Ventilation and Gas Exchange During One-Lung Ventilation Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2004:1604-9.
184. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338-50.

185. Singhal S, Ferraris VA, Bridges CR, Clough ER, Mitchell JD, Fernando HC, et al. Management of alveolar air leaks after pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89(4):1327-35.
186. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
187. Dulu A, Pastores SM, Park B, Riedel E, Rusch V, Halpern NA. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest*. 2006;130(1):73-8.
188. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *The American journal of medicine*. 2002;112(3):219-25.
189. Schlaudecker J, Becker R. Inflammatory response and thrombosis in older individuals. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(6):669-74.
190. Dieleman JM, Peelen LM, Coulson TG, Tran L, Reid CM, Smith JA, et al. Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2017;119(4):637-44.
191. Blitz JD, Shoham MH, Fang Y, Narine V, Mehta N, Sharma BS, et al. Preoperative Renal Insufficiency: Underreporting and Association With Readmission and Major Postoperative Morbidity in an Academic Medical Center. *Anesthesia and analgesia*. 2016;123(6):1500-15.
192. Ackland GL, Moran N, Cone S, Grocott MP, Mythen MG. Chronic kidney disease and postoperative morbidity after elective orthopedic surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(6):1375-81.

193. Sladen RN. Chronic kidney disease: the silent enemy? *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(6):1277-9.
194. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *The New England journal of medicine*. 1996;334(1):13-8.
195. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38(10):1933-53.
196. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(11):3365-70.
197. Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute Lung Injury: A Clinical and Molecular Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(4):345-50.
198. Hallqvist L, Granath F, Huldt E, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(4):273-9.
199. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
200. Perseguer-Torregrosa Z, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Pita-Fernandez S, Carratala-Munuera C, Pallares-Carratala V, et al. Magnitude of pharmacological nonadherence in hypertensive patients taking antihypertensive medication from a community pharmacy in Spain. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(12):1217-25.
201. D'Ercole F, Arora H, Kumar PA. Paravertebral Block for Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):915-27.



202. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000;127(2):117-26.
203. Atwell DM, Grichnik KP, Newman MF, Reves JG, McBride WT. Balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines at thoracic cancer operation. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(4):1145-50.
204. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(4):569-75.
205. Hill GE. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12(2 Suppl 1):21-5.
206. Bittar MN, Carey JA, Barnard JB, Pravica V, Deiraniya AK, Yonan N, et al. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(1):132-7.
207. Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor-alpha, Kidney function and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017:ajprenal 00535 2016.
208. Guo YB, Xu JD, Ji XX, Zhang JX, Liang JX, Zhou GB. [Protective effect of dexmedetomidine against perioperative inflammation and on pulmonary function in patients undergoing radical resection of lung cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2017;37(12):1673-7.
209. Colarusso C, Terlizzi M, Molino A, Pinto A, Sorrentino R. Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Oncotarget*. 2017;8(47):81813-24.
210. Baluna R, Vitetta ES. Vascular leak syndrome: a side effect of immunotherapy. *Immunopharmacology*. 1997;37(2-3):117-32.

211. Gores KM, Delsing AS, Kraus SJ, Powers L, Vaena DA, Milhem MM, et al. Plasma angiopoietin 2 concentrations are related to impaired lung function and organ failure in a clinical cohort receiving high-dose interleukin 2 therapy. *Shock*. 2014;42(2):115-20.
212. Lesur O, Kokis A, Hermans C, Fulop T, Bernard A, Lane D. Interleukin-2 involvement in early acute respiratory distress syndrome: relationship with polymorphonuclear neutrophil apoptosis and patient survival. *Crit Care Med*. 2000;28(12):3814-22.
213. Zhao HQ, Li WM, Lu ZQ, Sheng ZY, Yao YM. The growing spectrum of anti-inflammatory interleukins and their potential roles in the development of sepsis. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(4):242-51.
214. Gabel J, Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A. Cell salvage of cardiectomy suction blood improves the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(3):506-11.
215. Ahuja N, Andres-Hernando A, Altmann C, Bhargava R, Bacalja J, Webb RG, et al. Circulating IL-6 mediates lung injury via CXCL1 production after acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(6):F864-72.
216. Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, Shriki A, Rose-John S, Galun E, et al. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(6):1106-15.
217. Demaret J, Villars-Mechin A, Lepape A, Plassais J, Vallin H, Malcus C, et al. Elevated plasmatic level of soluble IL-7 receptor is associated with increased mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1089-96.
218. Tian HT, Duan XH, Yang YF, Wang Y, Bai QL, Zhang X. Effects of propofol or sevoflurane anesthesia on the perioperative inflammatory response, pulmonary

function and cognitive function in patients receiving lung cancer resection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(23):5515-22.

219. Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 1998;10(3):184-8.

220. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma. *Am J Emerg Med.* 1999;17(6):548-51.

221. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2015;26(12):3123-32.

222. Sapan HB, Paturusi I, Islam AA, Yusuf I, Patellongi I, Massi MN, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 plasma levels and mRNA expression in polytrauma patients. *Chin J Traumatol.* 2017;20(6):318-22.

223. Sun J, Su J, Xie Y, Yin MT, Huang Y, Xu L, et al. Plasma IL-6/IL-10 Ratio and IL-8, LDH, and HBDH Level Predict the Severity and the Risk of Death in AIDS Patients with Pneumocystis Pneumonia. *J Immunol Res.* 2016;2016:1583951.

224. de Brito RC, Lucena-Silva N, Torres LC, Luna CF, Correia JB, da Silva GA. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):170.

225. Vallance P, Moncada S. Role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New Horiz.* 1993;1(1):77-86.

226. Li Q, Youn JY, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(6):1128-36.
227. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(8):1397-406.
228. Hol JW, van Lier F, Valk M, Klimek M, Stolker RJ, Fekkes D. Effect of major and minor surgery on plasma levels of arginine, citrulline, nitric oxide metabolites, and ornithine in humans. *Ann Surg*. 2013;258(6):1072-8.
229. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B, Sorensen HT. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Critical care*. 2014;18(5):492.
230. Palant CE, Amdur RL, Chawla LS. Long-term consequences of acute kidney injury in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):100-4.
231. Cardinale D, Cosentino N, Moltrasio M, Sandri MT, Petrella F, Colombo A, et al. Acute kidney injury after lung cancer surgery: Incidence and clinical relevance, predictors, and role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Lung Cancer*. 2018;123:155-9.
232. Liu X, Ye Y, Mi Q, Huang W, He T, Huang P, et al. A Predictive Model for Assessing Surgery-Related Acute Kidney Injury Risk in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165280.
233. Egal M, Erler NS, de Geus HR, van Bommel J, Groeneveld AB. Targeting Oliguria Reversal in Goal-Directed Hemodynamic Management Does Not Reduce Renal Dysfunction in Perioperative and Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2016;122(1):173-85.

234. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505-15.
235. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med*. 1988;39:465-90.
236. Kashy BK, Podolyak A, Makarova N, Dalton JE, Sessler DI, Kurz A. Effect of hydroxyethyl starch on postoperative kidney function in patients having noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2014;121(4):730-9.
237. Ishikawa S, Griesdale DE, Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesthesia and analgesia*. 2012;114(6):1256-62.
238. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(2):125-39.
239. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine*. 2012;367(20):1901-11.
240. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(2):124-34.
241. Albrecht FW, Glas M, Rensing H, Kindgen-Milles D, Volk T, Mathes AM. A change of colloid from hydroxyethyl starch to gelatin does not reduce rate of renal failure or mortality in surgical critical care patients: Results of a retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2016;36:160-5.

242. Licker M, Cartier V, Robert J, Diaper J, Villiger Y, Tschopp JM, et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;91(3):844-50.
243. Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, Kakaris S, Sepsas E, Athanassiadi K, et al. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(3):379-82; discussion 82-3.
244. de la Gala F, Pineiro P, Garutti I, Reyes A, Olmedilla L, Cruz P, et al. Systemic and alveolar inflammatory response in the dependent and nondependent lung in patients undergoing lung resection surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(12):872-80.
245. Okusa MD. The changing pattern of acute kidney injury: from one to multiple organ failure. *Contrib Nephrol*. 2010;165:153-8.
246. Argalious MY, Mao G, Davison RK, Chow C, Bhavani S. Association of Intraoperative Tidal Volumes and Acute Kidney Injury After Noncardiac Surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2019.
247. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Critical care*. 2010;14(2):R39.
248. Al-Lamki RS, Mayadas TN. TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction. *Kidney Int*. 2015;87(2):281-96.
249. Di Paola R, Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, Cuzzocrea S, Esposito E. The renal injury and inflammation caused by ischemia-reperfusion are reduced by genetic inhibition of TNF- $\alpha$ 1: a comparison with infliximab treatment. *Eur J Pharmacol*. 2013;700(1-3):134-46.

250. Ramesh G, Reeves WB. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(4):F610-8.
251. Kadova Z, Dolezelova E, Cermanova J, Hroch M, Laho T, Muchova L, et al. IL-1 receptor blockade alleviates endotoxin-mediated impairment of renal drug excretory functions in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(5):F388-99.
252. Anders HJ. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1beta and IL-1alpha in Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(9):2564-75.
253. Lee JW, Nam WJ, Han MJ, Shin JH, Kim JG, Kim SH, et al. Role of IL-1alpha in cisplatin-induced acute renal failure in mice. *Korean J Intern Med*. 2011;26(2):187-94.
254. Kim MG, Koo TY, Yan JJ, Lee E, Han KH, Jeong JC, et al. IL-2/anti-IL-2 complex attenuates renal ischemia-reperfusion injury through expansion of regulatory T cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(10):1529-36.
255. Zhang ZX, Wang S, Huang X, Min WP, Sun H, Liu W, et al. NK cells induce apoptosis in tubular epithelial cells and contribute to renal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol*. 2008;181(11):7489-98.
256. Hegazy R, Salama A, Mansour D, Hassan A. Renoprotective Effect of Lactoferrin against Chromium-Induced Acute Kidney Injury in Rats: Involvement of IL-18 and IGF-1 Inhibition. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151486.
257. Zhang MZ, Wang X, Wang Y, Niu A, Wang S, Zou C, et al. IL-4/IL-13-mediated polarization of renal macrophages/dendritic cells to an M2a phenotype is essential for recovery from acute kidney injury. *Kidney Int*. 2017;91(2):375-86.
258. Patel NS, Chatterjee PK, Di Paola R, Mazzon E, Britti D, De Sarro A, et al. Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312(3):1170-8.

259. Xiao Y, Yang N, Zhang Q, Wang Y, Yang S, Liu Z. Pentraxin 3 inhibits acute renal injury-induced interstitial fibrosis through suppression of IL-6/Stat3 pathway. *Inflammation*. 2014;37(5):1895-901.
260. McDuffie JE, Sablad M, Ma J, Snook S. Urinary parameters predictive of cisplatin-induced acute renal injury in dogs. *Cytokine*. 2010;52(3):156-62.
261. Habib R, Begum S, Alam G, Ali A, Khan I, Waseem M, et al. Transcription profile of genes affected in response to pathological changes in drug-induced rat model of acute kidney injury. *Ren Fail*. 2015;37(7):1225-31.
262. de Fontnouvelle CA, Greenberg JH, Thiessen-Philbrook HR, Zappitelli M, Roth J, Kerr KF, et al. Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor Predict Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;104(6):2072-9.
263. Liangos O, Kolyada A, Tighiouart H, Perianayagam MC, Wald R, Jaber BL. Interleukin-8 and acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a prospective cohort study. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c148-54.
264. Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajan P, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrol*. 2013;14:17.
265. Ranganathan P, Jayakumar C, Manicassamy S, Ramesh G. CXCR2 knockout mice are protected against DSS-colitis-induced acute kidney injury and inflammation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;305(10):F1422-F7.
266. Soranno DE, Rodell CB, Altmann C, Duplantis J, Andres-Hernando A, Burdick JA, et al. Delivery of interleukin-10 via injectable hydrogels improves renal outcomes and reduces systemic inflammation following ischemic acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(2):F362-72.



267. Andres-Hernando A, Okamura K, Bhargava R, Kiekhaefer CM, Soranno D, Kirkbride-Romeo LA, et al. Circulating IL-6 upregulates IL-10 production in splenic CD4+ T cells and limits acute kidney injury-induced lung inflammation. *Kidney Int.* 2017;91(5):1057-69.
268. Reeve JC, Nicol K, Stiller K, McPherson KM, Denehy L. Does physiotherapy reduce the incidence of postoperative complications in patients following pulmonary resection via thoracotomy? a protocol for a randomised controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:48.
269. Yepes-Temino MJ, Monedero P, Perez-Valdivieso JR, Grupo Espanol de Anestesia T. Risk prediction model for respiratory complications after lung resection: An observational multicentre study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(5):326-33.
270. Canet J, Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(1):56-62.
271. Canet J, Sabate S, Mazo V, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, et al. Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre European cohort: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(7):458-70.
272. Jung JJ, Cho JH, Hong TH, Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Intensive care unit (ICU) readmission after major lung resection: Prevalence, patterns, and mortality. *Thorac Cancer.* 2017;8(1):33-9.
273. Song SW, Lee HS, Kim JH, Kim MS, Lee JM, Zo JI. Readmission to intensive care unit after initial recovery from major thoracic oncology surgery. *The Annals of thoracic surgery.* 2007;84(6):1838-46; discussion -46.

274. Suksompong S, Thamtanavit S, von Bormann B, Thongcharoen P. Thoracic surgery mortality and morbidity in a university hospital. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012;20(2):182-7.
275. Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(1):64-9, 70 e1-2.

339